

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ -
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ
ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΚΑΙ
ΑΛΛΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ
ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΣΤΗ ΘΕΣΣΑΛΙΑ**

Κατσιαρδάνης Κωνσταντίνος
Ειδικευόμενος Ιατρός Νευρολογίας



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ
2010 - 2011**

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ -
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ
ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΚΑΙ
ΑΛΛΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΔΕΙΚΤΩΝ ΣΕ
ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΣΤΗ ΘΕΣΣΑΛΙΑ**



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ
2010 - 2011**

Μέλη τριμελούς επιτροπής

κ. Πουρνάρας Σπυρίδων (επιβλέπων)

Επίκουρος Καθηγητής Μικροβιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

κ. Πετεινάκη Έφη

Επίκουρη Καθηγήτρια Μικροβιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

κ. Σκεντέρης Νικόλαος

Επίκουρος Καθηγητής Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ευχαριστίες

Στην οικογένειά μου,
για την καθοριστική συμβολή της στην πραγματοποίηση αυτής της έρευνας,

Στα αξιότιμα μέλη της τριμελούς επιτροπής, κ. Πουρνάρα, κ. Πετεινάκη, κ. Σκεντέρη,
στα οποία είμαι ευγνώμων γιατί με τιμήσανε με την εμπιστοσύνη τους,

Στους αξιότιμους καθηγητές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών,
για τον πλούτο των γνώσεων που μου παρείχαν μέσα από το εκπαιδευτικό τους έργο,

Σε κάθε ένα, ξεχωριστά, από τα άτομα του πληθυσμού των ηλικιωμένων,
για τη συνεργασία τους στην ομαλή διεξαγωγή αυτής της απαιτητικής έρευνας,

Στην εταιρία Abbott,
για την παροχή αντιδραστηρίων, και τη βοήθεια στη στατιστική επεξεργασία,

Στο προσωπικό του Γενικού Νοσοκομείου του Βόλου και των λοιπών εργαστηρίων,
για την εργασία τους πάνω στην ανάλυση των βιολογικών δειγμάτων,

Πρόλογος

Με τον ερχομό της νέας χιλιετίας έχει μεγεθυνθεί, σε δυσανάλογο βαθμό, η απαίτηση για – κατά τον δυνατόν – ισόρροπη πρόσβαση σε χαμηλού κόστους ιατρικές υπηρεσίες αυξημένης ποιότητας που θα μπορούν να εφαρμοστούν σε όσο το δυνατόν πιο ευρεία κλίμακα. Στη σημερινή εποχή, η έννοια της υγείας έχει φτάσει πλέον σε ένα εξαιρετικά κομβικό σταυροδρόμι που καθιστά επιβεβλημένη την ανάγκη να αλλάξουν τα μέσα επίτευξης των στόχων χωρίς όμως να αλλάξουν οι στόχοι αυτοί. Η πρόκληση αυτή είναι ένα πρόβλημα ασύλληπτης δυσκολίας και αποτελεί ένα μάλλον πρωτόγνωρο γεγονός για τα δεδομένα της ανθρώπινης ιστορίας.

Τα σύγχρονα κέντρα λήψης αποφάσεων έχουν επωμιστεί το βαρύ φορτίο να επινοήσουν τους τρόπους εκείνους που θα επιτρέψουν το σχεδιασμό (και κυρίως την υλοποίηση) ολοκληρωμένων υπηρεσιών υγείας που θα ανταποκρίνονται στην ιδιαίτερα αυξημένη ζήτηση των υπηρεσιών αυτών από τους πολίτες. Αυτά τα κέντρα της εξουσίας όμως καλούνται να πράξουν αυτό το καθήκον τους μέσα σε ένα περιβάλλον το οποίο είναι τόσο αφόρητα ασφυκτικό και τόσο περιοριστικό όσο δεν ήταν ποτέ άλλοτε (εξαιρώντας ίσως τις περιόδους πολέμου της ανθρώπινης ιστορίας). Το εξαιρετικά δυσμενές αυτό πλαίσιο διαμορφώνεται, κατά κύριο λόγο, από τα **οικονομικά μεγέθη** τα οποία έχουν αναχθεί σε μία από τις πιο καθοριστικές παραμέτρους για την υιοθέτηση (ή την απόρριψη) συγκεκριμένων πολιτικών, σε οποιονδήποτε τομέα της σύγχρονης διακυβέρνησης (υγεία, παιδεία, εξωτερική πολιτική κλπ).

Κάτω από αυτές τις δυσοίωνες συνθήκες λαμβάνει χώρα, σε καθημερινή βάση, ένας μετασχηματισμός της υγείας (άλλοτε σιωπηλός, άλλοτε ηχηρός), ο οποίος στοχεύει στο να βρει η υγεία τη χαμένη της ευελιξία και να επιτύχει τη μέγιστη δυνατή αποδοτικότητα, αξιοποιώντας αυτά τα λιγοστά μέσα που της έχουν πλέον απομείνει. Το μεγαλύτερο εχέγγυο για την πραγμάτωση αυτής της (ουτοπικής κατά πολλούς) προσδοκίας επαφίεται, σε μεγάλο βαθμό, στην αξιοποίηση του ψυχικού σθένους και των ικανοτήτων των λειτουργών της υγείας (ιατροί, νοσηλευτές κλπ), αφού το «υλικό – οικονομικό» κομμάτι θεωρείται από πολλούς ότι έχει εξαντληθεί. Σε κάθε περίπτωση, ο

μετασχηματισμός αυτός της υγείας οφείλει να συμβεί με τέτοιο τρόπο ώστε να μην θιγεί, ούτε κατά κεραία, η ιερή σχέση του επαγγελματία υγείας με τον ασθενή του, μια σχέση που οφείλει πάντα να είναι ανιδιοτελής και αδιαπραγμάτευτη, οποιοδήποτε κι αν είναι το τίμημα.

Ο ιατρός του 21^{ου} αιώνα βρίσκεται μπροστά σε μια μεγάλη πρόκληση: να καταφέρει να ανταπεξέλθει στις απαιτήσεις ενός άκρως ανταγωνιστικού επαγγελματικού περιβάλλοντος που είναι έτοιμο να τον κατασπαράξει, διατηρώντας όμως παράλληλα υψηλό αίσθημα ευθύνης για να εκπληρώσει την δύσκολη αποστολή του. Μια αποστολή που του έχει εμπιστευθεί η κοινωνία αλλά που την έχει επιλέξει και ο ίδιος συνειδητά, έχοντας πλήρη συναισθηση του φορτίου που αυτή συνεπάγεται. Μια αποστολή που δύσκολα συγχωρεί το παραμικρό λάθος, αλλά που είναι σίγουρο ότι στο τέλος του ταξιδιού τον ανταμοίβει όσο τίποτα άλλο. Παρά τα ανυπέρβλητα εμπόδια, ο σύγχρονος ιατρός καλείται να επιστρατεύσει όλα τα αποθέματα ηθικής και επαγγελματισμού ώστε να ενσαρκώσει στην καθημερινή του πρακτική τον διαχρονικό και αγνό σκοπό της ιατρικής, όπως αυτός περιγράφηκε χιλιάδες χρόνια πριν από αυτόν, για αυτόν. Η επιστημονική έρευνα είναι ένα εργαλείο που εξυπηρετεί, κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο, αυτό το σκοπό της ιατρικής επιστήμης. Είναι ακριβώς αυτή η επιστημονική έρευνα, χάρη στα συμπεράσματα της οποίας η ιατρική γνώση εμπλουτίζεται και εν τέλει, μακροπρόθεσμα, μετουσιώνεται σε καλύτερη υγεία για τον κάθε άνθρωπο ξεχωριστά.

Για τα ελληνικά δεδομένα, είναι δυστυχώς γνωστό ότι η απουσία αξιόπιστων και λεπτομερών στατιστικών στοιχείων αναφορικά με την υγεία του πληθυσμού αποτελεί έναν μεγάλο σκόπελο που καθιστά εξαιρετικά δυσχερή όχι μόνο τη προβληματίστη διενέργεια της επιστημονικής έρευνας, αλλά και τη στοιχειώδη εκτίμηση των επιδημιολογικών δεικτών και των πάσης φύσεως μεγεθών στον τομέα της υγείας. Είναι σαφές ότι όταν δεν υπάρχει ξεκάθαρη αντίληψη των δεδομένων της υγείας στο παρόν στάδιο, δεν μπορεί να υπάρξει σωστός σχεδιασμός πολιτικών υγείας ούτε και στο μέλλον. Κάτω από αυτό το πρίσμα, η παραγωγή ερευνητικού έργου δεν μπορεί παρά να θεωρείται ιδιαιτέρως χρήσιμη γιατί προσφέρει σημαντικές πληροφορίες που επιτρέπουν

την καλύτερη αξιολόγηση της υγείας του πληθυσμού, θέτοντας έτσι τις βάσεις για τη βελτίωση του επιπέδου της υγείας στο μέλλον εάν αυτή η γνώση χρησιμοποιηθεί με το σωστό τρόπο από τους αρμόδιους φορείς.

Η ερευνητική προσπάθεια του παρόντος πονήματος εστιάζει στην υγεία των ηλικιωμένων ανθρώπων στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Αποτελεί προϊόν κοινής λογικής η διαπίστωση ότι οι άνθρωποι αυτοί έχουν αυξημένες ανάγκες σε επίπεδο υγειονομικής περίθαλψης ενώ δεν θα πρέπει να λησμονείται το γεγονός ότι η ομάδα αυτή του πληθυσμού έχει τα ίδια ακριβώς δικαιώματα στην υγεία με αυτά των υπολοίπων ηλικιών. Με δεδομένο το γεγονός ότι, σύμφωνα με τις υπάρχουσες προβλέψεις διεθνών οργανισμών, το πλήθος των ηλικιωμένων ατόμων (και ταυτόχρονα η νοσηρότητα που τα συνοδεύει) αναμένεται να εκτοξευθεί στις επόμενες δεκαετίες, καθιστάται επιβεβλημένο να υπάρξει έγκαιρη προετοιμασία της κοινωνίας μας ώστε να μπορέσει να δεχθεί και να φιλοξενήσει στα σπλάχνα της τους ανθρώπους αυτούς και να μπορέσει να καλύψει τις αυξημένες ανάγκες τους που σίγουρα θα παρουσιαστούν, με τον καλύτερο δυνατό τρόπο.

Η έρευνα αυτή πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας» του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και χρησιμοποιεί το σύνολο των γνώσεων και δεξιοτήτων που αποκτήθηκαν κατά τη διετή παρακολούθηση του συνόλου των εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων του εν λόγω μεταπτυχιακού προγράμματος. Κινούμενη σε ρεαλιστικά πλαίσια, η έρευνα αυτή επιχειρεί να εξυπηρετήσει τις ανάγκες για τη συγγραφή της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας ενός φοιτητή. Πάνω απ' όλα όμως, και αυτό είναι πιο σημαντικό από οτιδήποτε άλλο, η ερευνητική αυτή προσπάθεια είναι μια ταπεινή απόπειρα ενός νέου επιστήμονα που φιλοδοξεί να ρίξει λίγο παραπάνω φως σε κάποιο μικρό και πολύ συγκεκριμένο πεδίο από το αχανές –αλλά συναρπαστικό – σύμπαν της ιατρικής γνώσης. Το αν η απόπειρα αυτή στέφεται από επιτυχία εναπόκειται στην αντικειμενική κρίση του ουδέτερου αναγνώστη και μόνο αυτού.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

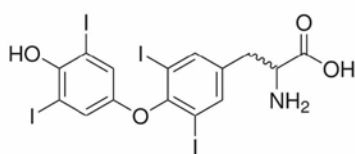
Πρόλογος	5
<u>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	9
Θυρεοειδικές ορμόνες	10
Βιταμίνη B12 και Active B12	16
Φυλλικό οξύ	23
Ομοκυστεΐνη	28
Βιταμίνη B12, φυλλικό, ομοκυστεΐνη - Σχετίζονται, θεωρητικώς, μεταξύ τους;	34
<u>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	39
Ταυτότητα της έρευνας	40
Μεθοδολογία	46
Αποτελέσματα - Συμπεράσματα	53
- Επιπολασμός νοσημάτων	53
- Θυρεοειδικές ορμόνες	63
- Βιταμίνη B12 και Active B12	77
- Φυλλικό οξύ	85
- Ομοκυστεΐνη	91
Βιταμίνη B12, φυλλικό, ομοκυστεΐνη - Σχετίζονται, σε αυτή τη μελέτη, μεταξύ τους;	99
Επίλογος	107
Ανακοινώσεις Συνεδρίων	110
Βιβλιογραφία	112

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Θυρεοειδικές ορμόνες

Οι θυρεοειδικές ορμόνες εκκρίνονται από το θυρεοειδή αδέν. Ο αδένας αυτός βρίσκεται στο πρόσθιο μέρος του τραχήλου και μάλιστα πολύ κοντά στην εξωτερική επιφάνεια του σώματος[1, 5]. Ο θυρεοειδής αδένας είναι επιφορτισμένος με το έργο της έκκρισης τριών κυρίως ορμονών: της θυροξίνης (T4), της τρι-ιωδοθυρονίνης (T3) και της καλσιτονίνης. Υπάρχει επίσης μια τέταρτη ορμόνη, η ανάστροφος τρι-ιωδοθυρονίνη (rT3) η οποία εκκρίνεται επίσης από το θυρεοειδή (και από άλλα όργανα)[2, 6, 7], αλλά υπάρχει η άποψη ότι η μορφή αυτή είναι δεν είναι ενεργή.

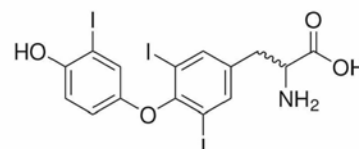
Τόσο η T4 (3,5,3',5'-τετρα-ϊωδοθυρονίνη) όσο και η T3 (3,5,3'-τρι-ιωδοθυρονίνη) προέρχονται από το αμινοξύ **τυροσίνη** και, συγκεκριμένα, είναι παράγωγα του αμινοξέος αυτού κατόπιν προσθήκης ιωδίου. Η διαδικασία της βιοσύνθεσης των



Θυροξίνη (T4)

θυρεοειδικών ορμονών είναι συνάρτηση πολλών παραγόντων. Αρχικά, πρέπει να υπάρχει ένας τρόπος να δοθεί η «εντολή» στον αδένά ώστε να αρχίσει τη βιοσύνθεση των ορμονών (υποθαλαμική έκκριση TRH-

υποφυσιακή έκκριση TSH). Επιπρόσθετα πρέπει να υπάρχει επαρκές απόθεμα της «πρώτης ύλης» που δεν είναι άλλη από το ιώδιο, το οποίο προσλαμβάνεται από τις τροφές. Ακολουθώντας, θα πρέπει να υπάρχει ένα οργανωμένο σύστημα επεξεργασίας δηλαδή τα κατάλληλα ένζυμα - καταλύτες μέσα στον αδέν[5, 7]. Τελευταίο, αλλά εξίσου σημαντικό, είναι να υπάρχει ένας μηχανισμός που να μεριμνά για την εύρυθμη και λελογισμένη λειτουργία όλου του κυκλώματος ρυθμίζοντας κατάλληλα το ρυθμό της ορμονοέκκρισης (αρνητική παλίνδρομη δράση των ίδιων των παραγόμενων ορμονών με σκοπό την αναστολή έκκρισης της TRH και TSH)[1, 8].



Τρι-ιωδοθυρονίνη (T3)

Το μεγαλύτερο ποσοστό της T4 που παράγει και εκκρίνει ο θυρεοειδής αδένας μετατρέπεται τελικά στα όργανα στόχους (π.χ. ήπαρ, νεφροί) στην πιο δραστική μορφή, την T3 (εκτιμάται ότι είναι περίπου 3-5 φορές πιο δραστική). Από τη σύγκριση της

συμπεριφοράς των δύο ορμονών προκύπτει ότι η T3 ασκεί τις βιολογικές της δράσεις εντονότερα και ταχύτερα στα κύτταρα στόχους, αλλά η **διάρκεια** δράσης της φαίνεται να είναι πιο περιορισμένη σε σύγκριση με την T4[8]. Ο σχηματισμός της T3 δεν προκύπτει, αποκλειστικά, ως αποτέλεσμα της μετατροπής της από την T4 στην περιφέρεια, αλλά ένα ποσοστό σχηματίζεται εξ' αρχής από τον ίδιο το θυρεοειδή αδένα (10-20%)[7]. Στο πλάσμα οι θυρεοειδικές ορμόνες δεν κυκλοφορούν ελεύθερες, αλλά συνδεδεμένες με διάφορες άλλες πρωτεΐνες όπως τη σφαιρίνη που δεσμεύει τη θυροξίνη, την προλευκωματίνη και τη λευκωματίνη. Παρά ταύτα, ένα εξαιρετικά ελάχιστο ποσοστό T4 και T3 κυκλοφορεί ελεύθερο. Είναι ακριβώς αυτές οι **ελάχιστες ποσότητες μη δεσμευμένης T4 και T3** (της τάξεως των λιγοστών ng/dl) στις οποίες αποδίδονται οι βιολογικές δράσεις των ορμονών αυτών στον οργανισμό[1, 5].

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη των παραγόντων που επηρεάζουν την ισορροπία του λόγου T3/T4 στον ανθρώπινο οργανισμό. Η γνώση των παραγόντων αυτών επιτρέπει την πιο ορθή αξιολόγηση των εργαστηριακών αυτών δεικτών στα

	T3	rT3	T4	T3/T4
↑ Λήψη τροφής	↑	↓		
↓ Λήψη τροφής (ασιτία)	↓	↑		
Παθολογικές καταστάσεις	↓	↑		
Επάρκεια ιωδίου	↑		↑↑	↓
Ανεπάρκεια ιωδίου	↓		↓↓	↑

Μεταβολές θυρεοειδικών ορμονών σε διάφορες καταστάσεις[1-5]

πλαίσια της καθημερινής κλινικής πράξης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η υπερβολική κατανάλωση τροφής ευνοεί το σχηματισμό της T3, ενώ οι παθολογικές καταστάσεις και η ασιτία ευνοούν την

παραγωγή της ανενεργού rT3. Επειδή όμως ο σχηματισμός της T3 και rT3 προϋποθέτει την επενέργεια του ενζύμου 5-αφυϊωδινάση επί της T4 (ώστε να αφαιρεθεί ένα μόριο ιωδίου) φαίνεται λογικό να υποτεθεί ότι οι διατροφικές συνήθειες επηρεάζουν το βαθμό λειτουργίας αυτού του ενζύμου. Πέρα όμως από τις γενικές διατροφικές συνήθειες του ατόμου, ειδικά τα επίπεδα του ιωδίου που εμπεριέχεται μέσα στις τροφές φαίνεται ότι διαδραματίζουν έναν ξεχωριστό ρόλο. Η μεγάλη ανεπάρκεια ιωδίου οδηγεί, ως αναμένεται, σε μείωση της παραγωγή όλων των ορμονών (και της T3 και της T4), η παραγωγή όμως της T3 παραμένει σχετικώς πιο αυξημένη οπότε ο λόγος T3/T4 προσεγγίζει την αναλογία 1/2. Στην αντίθετη περίπτωση (που υπάρχει επαρκής

τροφοδοσία του θυρεοειδούς αδένος με ιώδιο), η βιοσύνθεση όλων των ορμονών αυξάνει, αλλά αναλογικά αυξάνει πιο πολύ η T4 με αποτέλεσμα η αναλογία T3/T4 να μειώνεται και να προσεγγίζει τη θεωρούμενη φυσιολογική αναλογία του 1/5-1/6 που αναφέρεται στη βιβλιογραφία[1, 2, 4, 5, 9].

Οι θυρεοειδικές ορμόνες ρυθμίζουν ποικιλοτρόπως τη λειτουργία του ανθρώπινου οργανισμού εποπτεύοντας το ρυθμό του μεταβολισμού, ρυθμίζοντας την πρωτεϊνοσύνθεση, συμβάλλοντας στην κυτταρική διαφοροποίηση αλλά και γενικότερα παρεμβαίνοντας στη φυσιολογία πολλών συστημάτων[9]. Σε αντίθεση με το κάθε όργανο του σώματος που εξυπηρετεί μια συγκεκριμένη λειτουργία, ο θυρεοειδής λειτουργεί ως ένας συντονιστής διαφορετικών φυσιολογικών λειτουργιών. Η σημασία του θυρεοειδούς αδένος μπορεί ίσως να αξιολογηθεί μέσα από τη μελέτη των ανωμαλιών που προκαλούνται σε πειραματόζωα που υφίστανται την εξαίρεσή του. Εάν θα μπορούσε να θεωρηθεί αποδεκτή (ως επιστημονική τεκμηρίωση) η σύγκριση του οργανισμού ενός πειραματόζωου με τον οργανισμό του ανθρώπου, είναι ξεκάθαρο ότι η απουσία του θυρεοειδούς αδένος οδηγεί σε βαρύτατες ανωμαλίες, και αυτές οι βλάβες έχουν επισημανθεί ακόμα και από βιβλιογραφικές αναφορές του 19^{ου} αιώνα[10]. Σε αυτές τις ανωμαλίες περιλαμβάνονται η ελάττωση της κατανάλωσης οξυγόνου από τα κύτταρα, η σοβαρή απορύθμιση του μεταβολισμού, η αναστολή ωρίμανσης οργάνων (και γενικότερα της σωματικής αύξησης), καθώς και η εμφάνιση παθολογικής ανατομίας / παθοφυσιολογίας στο νευρικό[6, 11], στο καρδιαγγειακό και στο γαστρεντερικό σύστημα[1, 2, 12]. Σε κάποιες περιπτώσεις, οι περισσότερες από αυτές τις ανωμαλίες που ακολουθούν τη θυρεοειδεκτομή (ακόμα και τη μερική θυρεοειδεκτομή) φαίνεται ότι μπορούν να αναταχθούν σε σημαντικό βαθμό εάν χορηγηθεί (εγκαίρως όμως) θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης[9, 13, 14].

Η επίδραση των θυρεοειδικών ορμονών στη μεταβολή του ρυθμού κατανάλωσης οξυγόνου από τα κύτταρα αφορά σχεδόν όλους τους ιστούς, περισσότερη έντονη όμως είναι η επίδραση αυτή πάνω στον καρδιακό μυ και στο γαστρικό βλεννογόνο[9]. Ειδικότερα σε ό,τι αφορά το μυοκάρδιο, η παρουσία αυτών των ορμονών οδηγεί σε αύξηση των β-αδρενεργικών υποδοχέων, έντονη χρονοτρόπο και ινοτρόπο δράση επί

του καρδιαγγειακού και status συμπαθητικοτονίας που συναντάμε στον υπερθυρεοειδισμό. Είναι γνωστή, από την κλινική εμπειρία, η οδηγία για σταδιακή αύξηση της δοσολογίας της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης του θυρεοειδούς μετά τη θυρεοειδεκτομή, λόγω της πιθανής αρνητικής δράσης των ορμονών στη φυσιολογία του μυοκαρδίου[15-17]. Από πειραματικά μοντέλα, και όχι μόνο, προκύπτει ότι κάποια όργανα όπως ο εγκέφαλος, ο σπλήνας και οι γεννητικοί αδένες είναι, κατά κάποιον τρόπο, περισσότερο θωρακισμένα από τις φυσιολογικές μεταβολές που επάγονται από τη δράση των θυρεοειδικών ορμονών αφού αυτό φαίνεται ότι εξυπηρετεί καλύτερα τη διατήρηση της ομοιοστασίας των οργάνων αυτών[18]. Σε ό,τι αφορά το γαστρικό βλεννογόνο οι θυρεοειδικές ορμόνες οδηγούν σε αύξηση (ή μείωση) του βαθμού κινητικότητας του εντέρου και επομένως σε αντίστοιχη μεταβολή της συχνότητας και του είδους των κενώσεων[9, 19]. Σε ό,τι αφορά το ρόλο των ορμονών αυτών στην ανάπτυξη των οργάνων και τη σωματική αύξηση, ιδιαίτερα χαρακτηριστικές είναι οι περιπτώσεις συγγενούς υποθυρεοειδισμού, κατά τις οποίες υπολείπονται οι εγκεφαλικές λειτουργίες, αλλά και οι περιπτώσεις αναστολής του ρυθμού ανάπτυξης των παιδιών που στερούνται την πολύτιμη δράση των ορμονών αυτών[9, 20, 21].

Οι διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος είναι, σε γενικά πλαίσια, πιο συχνές στις γυναίκες[9]. Η επικράτηση αυτή εξασθενεί στις μεγαλύτερες ηλικίες[5, 22]. Η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης κάποιας θυρεοειδοπάθειας στο γυναικείο φύλο φαίνεται να ισχύει όχι μόνο για τις λειτουργικού-τύπου διαταραχές (υπερθυρεοειδισμός / υποθυρεοειδισμός), αλλά και για την πιθανότητα ανάπτυξης νεοπλασίας στον αδένα ειδικά κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής περιόδου της ζωής[23]. Στην περίπτωση που ο θυρεοειδής αδένας είναι πιο δραστήριος απ' ό,τι πρέπει (**υπερθυρεοειδισμός**) παράγονται μεγάλες ποσότητες ορμονών (T3,T4) εξ' αιτίας των οποίων προκύπτει η κλινική σημειολογία και συμπτωματολογία του υπερθυρεοειδισμού. Η υπερπαραγωγή των ορμονών μπορεί να προκύψει από πάρα πολλά αίτια τα οποία μπορούν να διαχωριστούν σε τρεις βασικές κατηγορίες: α) δυσλειτουργία του ίδιου του θυρεοειδούς αδένος, β) δυσλειτουργία των ανώτερων κέντρων που ρυθμίζουν τη λειτουργία του (υποθάλαμος, υπόφυση) και σε γ) φυσιολογικές καταστάσεις (εγκυμοσύνη, θεραπεία με οιστρογόνα κλπ). Όποιος παθοφυσιολογικός μηχανισμός κι αν ευθύνεται πάντως, το

τελικό αποτέλεσμα θα είναι η δημιουργία περίσσειας θυρεοειδικών ορμονών οι οποίες θα «επιταχύνουν» σημαντικά πολλές από τις μεταβολικές διεργασίες που λαμβάνουν χώρα μέσα στο ανθρώπινο σώμα. Αυτό μεταφράζεται σε εμφάνιση νευρικότητας, ευερεθιστότητας, τρόμου, απώλειας βάρους (συχνά με αυξημένη όρεξη), αϋπνίας, ταχυκαρδίας, αισθήματος παλμών, άγχους, διαταραχών των κενώσεων, αδυναμίας, μειωμένης ανοχής στη ζεστή και όχι μόνο. Περισσότερο χρήσιμη, σε κλινικό επίπεδο, θεωρείται συνήθως ο συνδυαστική εκτίμηση των τιμών της TSH και της (ελεύθερης) T4. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις που και οι λοιποί θυρεοειδικοί δείκτες αποδεικνύονται χρήσιμοι (T3-θυρεοτοξίκωση, διαταραχές των επιπέδων της σφαρίνης που δεσμεύει τη θυροξίνη / TBG κλπ)[5, 9].

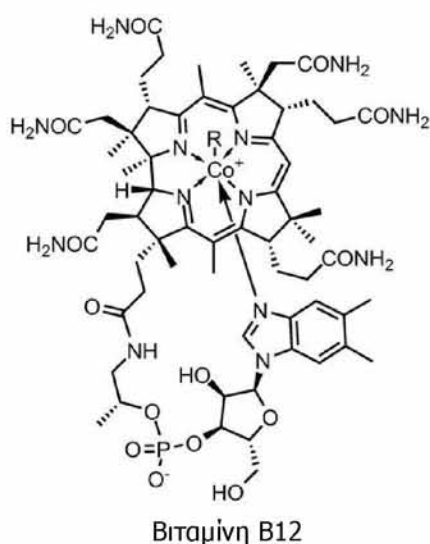
Η άλλη όψη του νομίσματος είναι ο **υποθυρεοειδισμός**, ο οποίος χαρακτηρίζεται από επίπεδα θυρεοειδικών ορμονών που είναι χαμηλότερα του φυσιολογικού. Όπως και στην περίπτωση του υπερθυρεοειδισμού έτσι και στον υποθυρεοειδισμό, η ευθύνη για τη μη φυσιολογική λειτουργία του συστήματος μπορεί να βαρύνει: α) τον ίδιο τον αδένα, β) τα ανώτερα κέντρα που τον ελέγχουν ή να αποδίδεται σε γ) ειδικές καταστάσεις (σοβαρή συνοδός νόσος, αστία, νεφρική ανεπάρκεια, φάρμακα κλπ). Ο υποθυρεοειδικός ασθενής εμφανίζει μια εικόνα που είναι, σε μεγάλο βαθμό, αντίθετη με αυτή του υπερθυρεοειδικού και η οποία περιλαμβάνει, εκτός των άλλων, νωθρότητα, αύξηση σωματικού βάρους, γενικευμένη αδυναμία, κόπωση, διαταραχές των κενώσεων, βραδυκαρδία, ελάττωση της εφίδρωσης, χαμηλή θερμοκρασία σώματος, μικρή ανοχή στο κρύο και υπερχοληστερολαιμία.

Ευνόητο είναι ότι η ακριβής συμπτωματολογία και σημειολογία που συνοδεύει την κάθε κατάσταση δεν είναι δεδομένη, αλλά είναι συνάρτηση τόσο της χρονιότητας («παραμέλησης») της παθολογικής κατάστασης στον οργανισμό, όσο και της ύπαρξης (ή μη) ιατρικής αντιμετώπισης (χειρουργική, φαρμακευτική κλπ.). Ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση ότι ένα ποσοστό υποθυρεοειδικών ασθενών, παρά το ότι λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, δεν απαλλάσσονται τελικά από όλα τα συμπτώματα του υποθυρεοειδισμού τους[24]. Η διαπίστωση αυτή γεννά υποψίες ότι η αντιμετώπιση του υποθυρεοειδισμού ίσως είναι μια διαδικασία σύνθετη, η οποία δεν

πρέπει να περιορίζεται μόνο στην «απλή» χορήγηση υποκατάστασης εξωγενώς, αλλά και στον ακριβή τρόπο με τον οποία αυτή επιτυγχάνεται (υποκατάσταση μόνο με T4, σπανιότερα μόνο με T3, με συνδυασμό των δύο, σε διάφορες αναλογίες T3/T4 κοκ)[7, 24-26].

Βιταμίνη B12

Η ανακάλυψη της βιταμίνης B12 προσδιορίζεται χρονικά περί τα μέσα του προηγούμενου αιώνα. Σε επίπεδο χημικής δομής, η βιταμίνη B12 θεωρείται ως μια από τις πιο πολύπλοκες ενώσεις, ανάμεσα στο σύνολο των βιταμινών[27]. Είναι μια υδατο-



διαλυτή χημική ένωση που περιέχει φυσιολογικά το (ιχνο)στοιχείο κοβάλτιο, από το οποίο προκύπτει και η ονομασία της (κοβαλ-αμίνη)[28]. Η βιταμίνη B12 μπορεί να συναντηθεί σε διάφορες μορφές, ανάλογα με τα χημικά χαρακτηριστικά της πλευρικής ομάδας R, όπως: **κυανο-κοβαλαμίνη** (-CN) (η πιο συχνή συνθετική μορφή της βιταμίνης B12 που συναντάται ως πρόσθετο σε διάφορες τροφές, αλλά και ως συστατικό των περισσότερων φαρμακευτικών σκευασμάτων), **υδροξυ-**

κοβαλαμίνη (-OH) (συνχά συναντάται στη φαρμακολογία, παράγεται κυρίως από βακτήρια και κανονικά δεν ανευρίσκεται στον ανθρώπινο οργανισμό), **μεθυλ-κοβαλαμίνη** (-Me) (παράγεται από κάποια συγκεκριμένα βακτήρια, αλλά μπορεί να προκύψει και από μετατροπή της κυανο-κοβαλαμίνης) και **αδενοσυλο κοβαλαμίνη** (-Ado) (επίσης παράγωγη μορφή της βιταμίνης B12 που προκύπτει από τη μετατροπή της κυανο-κοβαλαμίνης)[29, 30].

Η βιταμίνη B12 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογία όλων, ανεξαιρέτως, των συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού. Είναι ευνόητο, ακόμη και για τον μη ειδικό επιστήμονα, ότι μια ουσία η οποία συμμετέχει σε τόσο κρίσιμες διαδικασίες όπως τη βιοσύνθεση του DNA και την παραγωγή ενέργειας δεν μπορεί παρά να αφορά ξεχωριστά κάθε ένα από το σύνολο των δεκάδων τρισεκατομμυρίων κυττάρων του ανθρώπινου οργανισμού[28, 31]. Ειδικά όμως στην περίπτωση του **νευρικού** και του **αιμοποιητικού** συστήματος η συμμετοχή της βιταμίνης αυτής στα πολυάριθμα βιοχημικά μονοπάτια θεωρείται μείζονος σημασίας για τη διατήρηση της ομοιοστασίας των συστημάτων αυτών[29, 32, 33]. Είναι χάρη στη βιολογική δράση

αυτής της βιταμίνης που προκόπτει η σωστή κατασκευή των ερυθρών αιμοσφαιρίων αλλά και η φυσιολογική λειτουργικότητα των νευρώνων. Η βιταμίνη B12 δεν είναι παρά ένας συμπαράγοντας για τη σύνθεση της μεθειονίνης, επιτρέποντας σε αυτό το πολύ σημαντικό ένζυμο να «αδρανοποιήσει» την ομοκυστεΐνη, μετατρέποντάς την στο απλό αμινοξύ μεθειονίνη. Ο ρόλος της μάλιστα είναι διπλά ευεργετικός γιατί όχι μόνο εξαφανίζει την ανεπιθύμητη ομοκυστεΐνη αλλά προσφέρει και άφθονη πρώτη ύλη (=μεθειονίνη) για το σχηματισμό της S-αδενοσυλο-μεθειονίνης η οποία βοηθάει τον ανθρώπινο οργανισμό προσφέροντας πολύτιμες μεθυλομάδες σε πλήθος άλλων βιοχημικών αντιδράσεων (σύνθεση γενετικού υλικού, ορμονών, πρωτεϊνών, λιπιδίων κλπ)[30, 34, 35].

Ο ανθρώπινος οργανισμός προσλαμβάνει την βιταμίνη B12 υποχρεωτικώς δια της κατανάλωσης τροφής[36]. Η δυνατότητα σύνθεσης της βιταμίνης B12 ξεπερνά όχι μόνο τις ικανότητες της εξελιγμένης βιοχημείας του ανθρώπινου οργανισμού αλλά και κάθε άλλου ζώου (ή φυτού). Οι μοναδικοί τροφοδότες της βιταμίνης B12 στη φύση είναι κάποια συγκεκριμένα βακτήρια τα οποία έχουν την ξεχωριστή ικανότητα να την κατασκευάζουν από απλούστερες πρόδρομες ενώσεις. Το ίδιο ισχύει και στην περίπτωση της παραγωγής βιταμίνης B12 με βιοτεχνολογικές μεθόδους στις οποίες δεν συμβαίνει τίποτα περισσότερο παρά ανάπτυξη καλλιιεργειών των βακτηρίων αυτών[27].

Πέρα όμως από τη διατροφική **πρόσληψη**, εξίσου σημαντική είναι και η **απορρόφηση** της βιταμίνης[37, 38]. Μόνο όταν επιτευχθεί η απορρόφηση η πολύτιμη αυτή ουσία μπορεί να καταστεί αξιοποιήσιμη από τον ανθρώπινο οργανισμό. Για να συμβεί όμως η κρίσιμη διαδικασία της απορρόφησης πρέπει να συντρέχουν ορισμένες βασικές προϋποθέσεις. Η προσλαμβανόμενη, δια της τροφής, βιταμίνη B12 αποδεσμεύεται από άλλες ουσίες των τροφών (π.χ. πρωτεΐνες) και απελευθερώνεται εντός του στομάχου. Εκεί τα τοιχωματικά κύτταρα του βλεννογόνου του θόλου εκκρίνουν μια ειδική γλυκοπρωτεΐνη που ονομάζεται «**ενδογενής παράγοντας**» (Castle's intrinsic factor)[28, 34, 39]. Η βιταμίνη B12 πρέπει να συνδεθεί με αυτόν τον παράγοντα και στη συνέχεια να προωθηθεί με τις περισταλτικές κινήσεις προς το λεπτό έντερο και συγκεκριμένο στο τελικό τμήμα αυτού (ειλεός) όπου και τελικά θα λάβει

χώρα η απορρόφηση και η μεταφορά της δια του κυκλοφορικού συστήματος σε όλο τα κύτταρα του οργανισμού για να χρησιμοποιηθεί (ή να αποθηκευτεί για μεταγενέστερη χρήση). Η συνθετική βιταμίνη B12 που εμπεριέχεται στις τροφές που έχουν εμπλουτιστεί τεχνητά με αυτήν αλλά και αυτή που υπάρχει στα διάφορα σκευάσματα βρίσκεται ήδη σε ελεύθερη μορφή οπότε δεν χρειάζεται να συμβεί η διαδικασία του διαχωρισμού της στο στόμαχο από άλλες ουσίες[40]. Είναι σαφές ότι για να μπορέσει να πραγματοποιηθεί αυτή η σειρά των γεγονότων πρέπει:

- α) να υφίσταται κατανάλωση τροφής που να περιέχει βιταμίνη B12,
- β) να υπάρχει στόμαχος με κύτταρα στο βλεννογόνο του που να είναι ικανά να εκκρίνουν σε επαρκή ποσότητα τον ενδογενή παράγοντα και
- γ) να υπάρχει λεπτό έντερο ώστε να μπορέσει η τροφή να προωθηθεί προς αυτό και τελικά να λάβει χώρα η απορρόφηση.

Στους περισσότερους ανθρώπους η αλληλουχία αυτών των γεγονότων συμβαίνει όπως ορίζει η ανθρώπινη φυσιολογία κατά τρόπο αδιάκοπο και απροβλημάτιστο. Σε κάποιες περιπτώσεις ανθρώπων όμως, είτε ο ένας είτε περισσότεροι από αυτούς τους τρεις κρίκους της αλυσίδας δεν λειτουργεί σωστά, οπότε αυτό οδηγεί σε ανάλογα παθοφυσιολογικά επακόλουθα που διαμορφώνουν την καλώς αναγνωρισμένη κλινική σημειολογία και συμπτωματολογία της έλλειψης βιταμίνης B12[41, 42]. Τέτοιες παθολογικές περιπτώσεις συναντώνται για παράδειγμα στους αυστηρώς χορτοφάγους (ένδεια βιταμίνης B12), σε άτομα με μη φυσιολογική ανατομία στο γαστρεντερικό τους σύστημα (γαστρεκτομηθέντες, εκτομή λεπτού εντέρου, πολυάριθμα εκκολπώματα κλπ), σε ποικιλία νοσημάτων του γαστρεντερικού συστήματος (ατροφική γαστρίτιδα, διαταραχή της χλωρίδας του εντέρου, παρασιτώσεις, παγκρεατοπάθειες, αυτοάνοσα νοσήματα κλπ)[38, 43, 44], ακόμα και σε περιπτώσεις αυξημένων αναγκών (κύηση, υπερθυρεοειδισμός, αιμολυτικές αναιμίες κλπ)[39, 45, 46]. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ακόμα και η πιθανότητα επιβαρυντικού ρόλου του *Helicobacter Pylori* στη διαμόρφωση χαμηλών επιπέδων βιταμίνης B12[47].

Η βιταμίνη B12 που θα καταφέρει να απορροφηθεί στο έντερο κυκλοφορεί μέσα στο αίμα συνδεδεμένη με δύο πρωτεΐνες: α) την τρανσκοβαλαμίνη και β) την

αποκορίνη[38, 48]. Το ποσοστό της βιταμίνης που είναι συνδεδεμένο με την τρανσκοβαλαμίνη υπολογίζεται περίπου στο 20% ενώ το υπόλοιπο 80% παραμένει συνδεδεμένο στην αποκορίνη[49]. Η αναλογία των ποσοστών αυτών έχει ιδιαίτερη σημασία γιατί πιστεύεται ότι μόνο η μορφή που είναι συνδεδεμένη με την τρανσκοβαλαμίνη (η λιγότερη δηλαδή) είναι και άμεσα ενεργής. Η δραστική αυτή μορφή της βιταμίνης ονομάζεται **active B12** και φαίνεται ότι έχει σημαντικά μικρότερο χρόνο ημίσειας ζωής σε σχέση με την ολοαποκορίνη (σύμπλεγμα βιταμίνης B12 με την αποκορίνη)[38, 50].

Η βιταμίνη B12 όσο βρίσκεται εντός του γαστρεντερικού συστήματος συνοδεύεται, από το επίπεδο του στομάχου και μετά, από τον ενδογενή παράγοντα. Μετά την απορρόφησή της στον τελικό ειλεό τη σκυτάλη την μεταφοράς της την παραλαμβάνει η τρανσκοβαλαμίνη και η αποκορίνη[32, 50-52]. Η τρανσκοβαλαμίνη είναι τελικά αυτή η οποία θα μεταφέρει τη βιταμίνη B12 στον τελικό της προορισμό, δηλαδή στα κύτταρα (που φέρουν ειδικούς υποδοχείς) ώστε να εισέλθει μέσα σε αυτά και να χρησιμοποιηθεί (π.χ. για σύνθεση DNA).

Βιταμίνη	Συνδεδεμένη πρωτεΐνη / (Μεταφορέας της βιταμίνης)	Ονομασία συμπλέγματος βιταμίνης + μεταφορέα	Ποσοστιαία αναλογία
Βιταμίνη B12	Τρανσκοβαλαμίνη	Ολοτρανσκοβαλαμίνη	~ 10-30%
Βιταμίνη B12	Αποκορίνη	Ολοαποκορίνη	~ 70-90%

Επειδή η active B12 είναι η ενεργός μορφή της βιταμίνης B12, πιστεύεται ότι η μέτρηση ειδικά της μορφής αυτής συνιστά το πιο αντιπροσωπευτικό και ασφαλές κριτήριο για την εκτίμηση των πραγματικών αποθεμάτων βιταμίνης B12 μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό. Παρά την αρχική αποτυχία παλαιότερων εργαστηριακών μεθόδων να διακρίνουν τη χρησιμότητα του ποσοτικού προσδιορισμού της active B12, η εξέλιξη της τεχνολογίας επέτρεψε τελικά να αναπτυχθούν σύγχρονες μέθοδοι που επιτρέπουν τη διενέργεια μετρήσεων κατά τρόπο ακριβή και αποδοτικό («αποδοτικό» υπό την έννοια ότι η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί σε ευρεία κλίμακα σε πλήθος δειγμάτων με σχετική ευκολία)[50, 53]. Η ανακάλυψη μονοκλωνικών αντισωμάτων που

προσδένονται στο σύμπλεγμα της ολοτρανσκοβαλαμίνης (και όχι μόνο στην τρανσκοβαλαμίνη) ήταν το καθοριστικό βήμα για την ανάπτυξη αυτών των εύχρηστων μεθόδων[50].

Οι ανάγκες ενός ενήλικου οργανισμού σε βιταμίνη B12 προσδιορίζονται αδρά γύρω στα 2-3 μ gr/24ωρο[54]. Ευτυχώς, ο ανθρώπινος οργανισμός διατηρεί επαρκή αποθέματα της βιταμίνης αυτής (κυρίως στο ήπαρ) σε επίπεδα που κυμαίνονται μεταξύ

Ηλικία	Ημερήσια δόση
< 6 μηνών	0.4 μ gr
7-12 μηνών	0.5 μ gr
1-3 ετών	0.9 μ gr
4-8 ετών	1.2 μ gr
9-13 ετών	1.8 μ gr
14-18 ετών	2.4 μ gr
18+ ετών	2.4 μ gr
Έγκυες	2.6 μ gr
Θηλάζουσες	2.8 μ gr

Συνιστώμενη ημερήσια δόση
βιταμίνης B12 σε κάθε ηλικία

2-5 μ gr (ποσότητα δηλαδή ακόμα και 1000 φορές μεγαλύτερη από την ποσότητα συνιστώμενης ημερήσιας πρόσληψης). Στις τροφές που θεωρούνται πλούσιες σε βιταμίνη B12 περιλαμβάνεται το κρέας (ήπαρ, νεφρά, μυϊκός ιστός, μοσχάρι, κοτόπουλο), τα ψάρια, τα αυγά, η μαγιά της μπίρας καθώς και τα γαλακτοκομικά προϊόντα[36, 37]. Σε αυτές τις τροφές η βιταμίνη B12 βρίσκεται είτε με τη μορφή της κυανοκοβαλαμίνης είτε με τη μορφή της υδροξυκοβαλαμίνης. Είναι εύκολα

αντιληπτό ότι έλλειψη βιταμίνης B12 οφειλόμενη σε ανεπαρκή πρόσληψη είναι μάλλον ένα ασυνήθιστο φαινόμενο, αφού τη βιταμίνη αυτή τη συναντάμε σε πλήθος βασικών τροφών καθημερινής κατανάλωσης, τουλάχιστον σε ό,τι έχει να κάνει με τις περιπτώσεις εκείνες των ατόμων που ακολουθούν μια «κανονική» διαίτα[41, 43, 55]. Η διατήρηση επαρκών αποθεμάτων από τον ανθρώπινο οργανισμό εξηγεί επαρκώς γιατί καθυστερούν τόσο πολύ να εμφανιστούν (ακόμα και για πολλά έτη) τα κλινικά επακόλουθα μιας ενδεχόμενης έλλειψης της βιταμίνης B12. Στις μέρες μας, μπορούμε με σχετική ασφάλεια να πούμε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων που κινδυνεύουν περισσότερο από έλλειψη βιταμίνης B12 είναι είτε οι αυστηρώς χορτοφάγοι, είτε οι ηλικιωμένοι, είτε άτομα που εμφανίζουν συγκεκριμένη παθολογία σχετική με την απορρόφηση της βιταμίνης, ανεξαρτήτως ηλικίας[32, 43, 51].

Ο ανθρώπινος οργανισμός που έχει εξαντλημένα τα αποθέματα της βιταμίνης B12 εκδηλώνει το σύνδρομο της «κακοήθους αναιμίας» (αναιμία τύπου Biermer)[28, 34]. Όπως γίνεται αντιληπτό από την ονομασία του συνδρόμου το κύριο

χαρακτηριστικό είναι η **αναιμία** (μεγαλοβλαστική), η οποία συνυπάρχει με συμπτώματα από το **γαστρεντερικό** και το **νευρικό** σύστημα[31, 34, 40, 56, 57]. Πολύ συχνά μάλιστα, οι βλάβες που προκαλούνται στο νευρικό σύστημα εμφανίζονται εμμέσως με τη μορφή εξαιρετικά συνηθισμένων **ψυχιατρικών** διαταραχών (κατάθλιψη, αδυναμία συγκέντρωσης, αυτοκτονικός ιδεασμός, διαταραχές μνήμης)[32, 44, 58]. Η νευρολογική συμπτωματολογία που φέρνει τον ασθενή στην πόρτα του ιατρείου μπορεί να είναι ιδιαίτερα πλούσια περιλαμβάνοντας γενικευμένη υποτονία, παραισθησίες, δυσκολία βάδισης, αταξία, έκπτωση μνήμης, σύγχυση και όχι μόνο. Η δε νευρολογική σημειολογία που διαπιστώνει ο κλινικός ιατρός χαρακτηρίζεται εκτός των άλλων από διαταραχές αισθητικότητας (επιπολής και εν τω βάθει) – αιμωδίες άκρων, μείωση / κατάργηση τενοντίων αντανακλαστικών, εμφάνιση παθολογικών αντανακλαστικών (Babinski, Rossolimo), αδυναμία αντίληψης της θέσης των μελών του σώματος στο χώρο ακόμα και τυπική παραπληγία (σε παραμελημένες περιπτώσεις). Άλλες χαρακτηριστικές εκδηλώσεις είναι η γλωσσίτιδα – λεία κόκκινη γλώσσα που πονά με εξελκώσεις, ανοσμία, ωχρότητα, δόννποια, ταχυπαλμία και λεύκανση των μαλλιών.

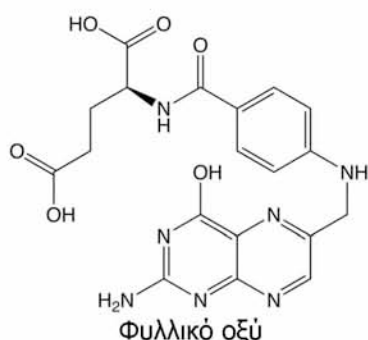
Σε περίπτωση που διαπιστωθεί ανεπάρκεια βιταμίνης B12, είναι πολύ σημαντικό να υπάρξει έγκαιρη αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων, γιατί αλλιώς προκύπτουν βλάβες (κατά κύριο λόγο στο νευρικό σύστημα) οι οποίες δεν είναι αναστρέψιμες, ακόμα και αν διορθωθεί η μεγαλοβλαστική αναιμία. Από την άλλη μεριά, υπάρχουν σοβαρές αμφιβολίες σε κάποιους ερευνητές για το κατά πόσο η μετρούμενη τιμή βιταμίνης B12 στον ορό αντικατοπτρίζει τα πραγματικά επίπεδα της βιταμίνης B12 στον οργανισμό δεδομένου ότι η ενδοκυττάρια συγκέντρωση της βιταμίνης ενδεχομένως να διαφοροποιείται από τη συγκέντρωση στον ορό, αλλά και λόγω των εγγενών περιορισμών που εμπεριέχουν οι εργαστηριακές μέθοδοι[31, 48, 52, 53, 59]. Ακόμα και σε αυτή την περίπτωση όμως είναι ευνόητο ότι έστω και η προσεγγιστική αυτή εργαστηριακή μέτρηση δεν χάνει την αξία της. Η πιο ορθή προσέγγιση είναι η αξιολόγηση των εργαστηριακών μετρήσεων στα πλαίσια της γενικότερης κλινικοεργαστηριακής εικόνας και πάντα σε συνδυασμό με την αξιολόγηση και άλλων βιοχημικών δεικτών (που έχει αποδειχθεί ότι είναι άρρηκτα συνδεδεμένοι με

το μεταβολισμό της βιταμίνης B12) όπως το φυλλικό οξύ, η βιταμίνη B6, η ομοκυστεΐνη και κυρίως το μεθυλομαλονικό οξύ (MMA)[31, 32, 41, 49, 52, 56, 60].

Σπανίως, εμφανίζονται περιπτώσεις ατόμων των οποίων τα επίπεδα της βιταμίνης B12 στον οργανισμό τους όχι μόνο δεν είναι ελαττωμένα, αλλά είναι και πάνω από τα φυσιολογικά όρια. Η κατάσταση αυτή συνήθως δεν εμπνέει κάποια ανησυχία ιδίως εάν η μετρούμενη τιμή δεν αποκλίνει σημαντικά από το εύρος των φυσιολογικών τιμών. Σε κάποιες περιπτώσεις όμως η υπερβιταμίνωση αυτού του τύπου καταλήγει να αποδίδεται τελικά σε σοβαρές παθολογικές καταστάσεις όπως νεφρική ανεπάρκεια, ηπατοπάθειες και μυελοϋπερπλαστικές ασθένειες[61, 62].

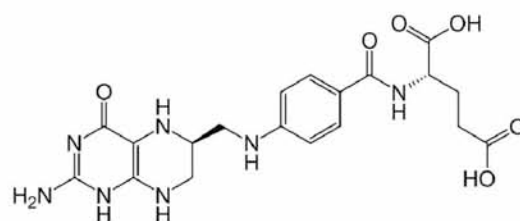
Φυλλικό οξύ

Το φυλλικό οξύ, όπως και η βιταμίνη B12, ανήκει στην ίδια ομάδα ουσιών (βιταμίνες του συμπλέγματος B) και έχει την – όχι τόσο συχνή – ονομασία «βιταμίνη B9». Η ακριβής χημική της δομή ανακαλύφθηκε περί τα μέσα του 20^{ου} αιώνα, ενώ την ονομασία της την οφείλει στους Mitchell, Snell και Williams και αποδίδεται στη μεγάλη



συγκέντρωσή της στα φυλλώδη λαχανικά. Δεν είναι δύσκολο να αντιληφθεί κάποιος την κρίσιμότητα αυτής της ουσίας στον ανθρώπινο οργανισμό αν συνειδητοποιήσει ότι το φυλλικό οξύ συμβάλλει, εκτός των άλλων, στη βιοσύνθεση των μονονουκλεοτιδίων που τελικά θα δομήσουν το γενετικό υλικό κάθε κυττάρου (DNA/RNA). Πράγματι, το φυλλικό οξύ έχει αποδειχθεί

ότι συμμετέχει στην κρίσιμη χημική αντίδραση της βιοσύνθεσης του δακτυλίων των πουρινών (**αδενίνη**, γουανίνη), αλλά και στη μετατροπή της dUMP (μονοφωσφορικής δεοξουριδίνης) σε dTMP (μονοφωσφορική δεοξυθυμιδίνη, πρόδρομη ουσία για το σχηματισμό της θυμίνης)[63]. Επομένως οποιαδήποτε κατάσταση του ανθρώπινου οργανισμού που σχετίζεται με ταχύ κυτταρικό πολλαπλασιασμό και με την αναγέννηση κυττάρων, απαιτεί την παρουσία μεγάλων ποσοτήτων φυλλικού οξέος ώστε να μπορέσουν να εξυπηρετηθούν οι αυξημένες ανάγκες για αντιγραφή του γενετικού υλικού[31, 64, 65]. Το φυλλικό οξύ αποτελεί επίσης κυρίαρχο κομμάτι του παζλ για τη πρωτεϊνοσύνθεση που λαμβάνει χώρα στα μιτοχόνδρια, για το μεταβολισμό των αμινοξέων, αλλά και για πλήθος άλλων αντιδράσεων στις οποίες λαμβάνει χώρα μεταφορά ενός ατόμου άνθρακα από το ένα



Τετραϋδροφυλλικό οξύ

μόριο στο άλλο. Η διπλή δυνατότητα του φυλλικού οξέος να αποτελεί είτε τροφοδότη είτε αποδέκτη αυτού του ατόμου άνθρακα το καθιστά μια ουσία κομβικής σημασίας για την ανθρώπινη βιοχημεία[46, 66]. Από την άλλη μεριά, σε ό,τι αφορά τη **μεταγραφή** του γενετικού υλικού (DNA → mRNA), υπάρχουν μη τεκμηριωμένες υποθέσεις ότι η έλλειψη φυλλικού οξέος δεν είναι τόσο κρίσιμη όσο είναι για την αντίγραφή του (DNA

→ DNA). Αυτό ίσως να οφείλεται στην ανακύκλωση του mRNA από τα κύτταρα (διάσπαση και αναδημιουργία) αλλά το θέμα αυτό δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

Το φυλλικό οξύ είναι μία υδατοδιαλυτή χημική ουσία η οποία, εντός του ανθρώπινου οργανισμού, μετατρέπεται στις δραστικές μορφές του διϋδροφυλλικού και (μετέπειτα) του τετραϋδροφυλλικού οξέος[66]. Το άτομο του άνθρακα μεταφέρεται από το τετραϋδροφυλλικό οξύ είτε με τη μορφή μεθυλενομάδας ($-\text{CH}_2-$), είτε με τη μορφή μεθυλομάδας ($-\text{CH}_3$), είτε με τη μορφή φορμυλομάδας ($-\text{CHO}$), είτε με τη μορφή φορμιμινο-ομάδας ($-\text{CH}=\text{NH}$). Η κυρίαρχη μορφή που κυκλοφορεί μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό είναι το 5-μεθυλενο-τετραϋδρο-φυλλικό οξύ (5-mTHF)[34, 65, 66]. Η γνώση αυτή έχει εξαιρετική σημασία για τον εξής λόγο: ο βαθμός στον οποίο επιτυγχάνεται η επιθυμητή αυτή μετατροπή (του φυλλικού οξέος σε αυτές τις δραστικές μορφές), φαίνεται ότι ποικίλει σε μεγάλο βαθμό όχι μόνο μεταξύ των πειραματόζων και του ανθρώπου, αλλά ακόμα και από άνθρωπο σε άνθρωπο, έως και 5 φορές[66]. Η διαπίστωση αυτή οδηγεί στο συμπέρασμα ότι: α) από τη μια μεριά υπάρχουν άνθρωποι που έχουν φυσιολογική (ή αυξημένη) δραστηριότητα στο ενζυμικό σύστημα μετατροπής του φυλλικού οξέος στα επιθυμητά παράγωγα (πράγμα που τους επιτρέπει να απολαμβάνουν τις ευεργετικές δράσεις ευκολότερα και αμεσότερα), ενώ β) από την άλλη μεριά, υπάρχουν άνθρωποι με έως και 5 φορές **λιγότερο** δραστικό ενζυμικό σύστημα (οι οποίοι ακόμα και αν καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες φυλλικού οξέος, τα «αδύναμα» ένζυμά τους φαίνεται να μην επαρκούν για να φέρουν εις πέρας τη μετατροπή αυτή με αποδοτικό τρόπο)[65-70]. Ωστε, η βιολογική δράση του φυλλικού οξέος, όπως και κάθε άλλης ουσίας βέβαια, είναι σύνθετο φαινόμενο που συναρτάται απόλυτα όχι μόνο από επίκτητες παραμέτρους (π.χ. διατροφικές επιλογές του ατόμου), αλλά και από τις αμετάβλητες γενετικές καταβολές που έχει το άτομο αυτό.

Οι ανάγκες του οργανισμού ενός ενηλίκου σε φυλλικό οξύ, υπό κανονικές συνθήκες, προσδιορίζονται αδρά γύρω στα 500μg/24ωρο[54]. Σε ειδικές περιπτώσεις όπως στην κύηση, στη γαλουχία ή στον αναπτυσσόμενο παιδικό οργανισμό, το όριο αυτό είναι πιο αυξημένο λόγω μεγαλύτερων αναγκών. Στις τροφές που θεωρούνται πλούσιες σε φυλλικό οξύ περιλαμβάνονται εκτός των άλλων τα λαχανικά (σπανάκι,

σπαράγγια, αντίδια, κουνουπίδι, λάχανο, μπρόκολο, αρακάς κλπ), τα εμπλουτισμένα

Ηλικία	Ημερήσια δόση
< 6 μηνών	65 μgr
7-12 μηνών	80 μgr
1-3 ετών	150 μgr
4-8 ετών	200 μgr
9-13 ετών	300 μgr
14-18 ετών	400 μgr
18+ ετών	400 μgr
Θηλάζουσες	500 μgr
Έγκυες	600 μgr

Συνιστώμενη ημερήσια δόση φυλλικού οξέος σε κάθε ηλικία

δημητριακά, το συκώτι, τα φασόλια, ο κρόκος του αυγού, το γάλα αλλά και πολλά είδη φρούτων[66]. Η συστηματική κατανάλωση των τροφών αυτών εξασφαλίζει επαρκή αποθέματα φυλλικού οξέος στον ανθρώπινο οργανισμό τα οποία εκτιμάται ότι μπορούν συνολικά να φτάσουν ακόμα και τα 20gr[71]. Τα αποθέματα αυτά, όπως και στην περίπτωση της βιταμίνης B12, προάγουν σε σημαντικό βαθμό την ομοιοστασία του οργανισμού επιτρέποντάς του να συνεχίζει να πραγματοποιεί τις βιοχημικές του αντιδράσεις ακόμα και

σε συνθήκες έλλειψης φυλλικού οξέος. Σε αντίθεση όμως με την έλλειψη βιταμίνης B12, η ένδεια φυλλικού οξέος φαίνεται ότι μπορεί να αναπληρωθεί (με χρήση των διαθέσιμων αποθεμάτων) για πολύ μικρότερο χρονικό διάστημα της τάξεως των λίγων μηνών[71].

Σύμφωνα με πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, το φαινόμενο της ήπιας έλλειψης φυλλικού οξέος ίσως να μην αποτελεί τόσο σπάνια κατάσταση όσο πιστευόταν κάποτε[45, 56, 59]. Η διαπίστωση αυτή εδράζεται όμως επί τη βάση των ορίων φυλλικού οξέος που έχουμε αποφασίσει σήμερα να θεωρούμε ως φυσιολογικά. Επιπρόσθετα, πλήθος εργαστηριακών μετρήσεων των επιπέδων του φυλλικού οξέος δείχνουν ότι μειωμένα επίπεδα δεν συναντάμε μόνο σε περιπτώσεις ατόμων που υποφέρουν από κάποια παθολογική κατάσταση, αλλά ακόμα και σε ένα αξιόλογο ποσοστό του γενικού πληθυσμού που τον θεωρούμε, συμβατικά, ως υγιή[72]. Η διαπίστωση αυτή έχει δημιουργήσει έντονη συζήτηση σχετικά με ενδεχόμενη ανάγκη για κατάλληλη προσαρμογή και εκ νέου προσδιορισμό των φυσιολογικών τιμών φυλλικού οξέος[73, 74].

Καταστάσεις αυξημένων αναγκών για φυλλικό οξύ είναι η **κύηση**[64] και η **αιμοποίηση**[65] και η φυσιολογική ανάπτυξη του ατόμου κατά **την παιδική ηλικία**[31]. Δεν είναι λοιπόν τυχαίο ότι σε αυτές τις περιπτώσεις είναι συχνή η παροχή συστάσεων

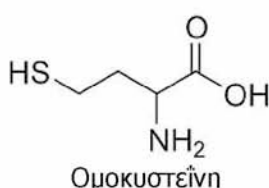
από τον κλινικό ιατρό με σκοπό την επαρκή διατροφική πρόσληψη φυλλικού οξέος ή ακόμα και η προληπτική εξωγενής χορήγηση ειδικών συμπληρωμάτων που το εμπεριέχουν σε μεγάλες ποσότητες. Στην περίπτωση της κύησης η έλλειψη φυλλικού οξέος έχει πλέον τεκμηριωθεί ότι ευθύνεται για την εμφάνιση βαρέων συγγενών ανωμαλιών στο νευρικό, καρδιαγγειακό και ουροποιητικό σύστημα, προωρότητα και χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση[40, 44, 65, 75]. Μια πολύ κρίσιμη λεπτομέρεια είναι ότι οι περισσότερες βλάβες στο νευρικό σύστημα του εμβρύου συμβαίνουν από τις πρώτες κιόλας εβδομάδες της κύησης[31, 40]. Αυτό σημαίνει ότι για να προλάβει να θωρακιστεί ο γυναικείος οργανισμός που κυοφορεί από ενδεχόμενη έλλειψη φυλλικού οξέος δεν αρκεί μόνο να υπάρχει επάρκεια αυτού κατά τη διάρκεια της κύησης, αλλά και **πριν** από αυτήν και μάλιστα προ της συλλήψεως ώστε να είναι εξασφαλισμένο ότι θα υπάρχουν επαρκή αποθέματα κατά τον πρώτο – κρίσιμο– μήνα της κύησης. Ακόμα και στο γενικό πληθυσμό των ενηλίκων όμως, που δεν αναπτύσσεται όπως ένα έμβρυο ή ένα μικρό παιδί, η έλλειψη του φυλλικού οξέος οδηγεί και σε αυτή την περίπτωση σε ποικίλες διαταραχές που έχουν να κάνουν με την ερυθροποίηση, με αποτέλεσμα την εκδήλωση αναιμίας, μεγαλοβλαστικού τύπου. Επειδή τόσο η έλλειψη βιταμίνης B12 όσο και η έλλειψη φυλλικού οξέος οδηγούν στην εμφάνιση μεγαλοβλαστικής αναιμίας, θεωρείται σωστό κατά τη διαφορική διάγνωση της αναιμίας να προσδιορίζονται τα επίπεδα και των δύο ουσιών γιατί είναι εύκολο η μία ουσία να «καλύπτει» την έλλειψη της άλλης[42-44, 56, 59, 65]. Η γνώση αυτή έχει εμπεδωθεί εδώ και πολλά χρόνια[76].

Αντίστοιχα παθοφυσιολογικά επακόλουθα με αυτά της πρωτογενούς έλλειψης φυλλικού οξέος, είναι δυνατό να προκύψουν και εξ' αιτίας ανταγωνισμού του από άλλη ουσία ή λόγω δυσχέρειας στην απορρόφησή του από τον ανθρώπινο οργανισμό[43]. Τέτοιες ουσίες είναι για παράδειγμα η μεθοτρεξάτη, η πυριμεθαμίνη, τα αντιβιοτικά που ανήκουν στην κατηγορία των ανταγωνιστών φυλλικού οξέος (κοτριμοξαζόλη κλπ) αλλά και κάποια αντιεπιληπτικά φάρμακα (φαινοϋτοΐνη, βαλπροϊκό οξύ κλπ)[77, 78]. Τέλος, ο αλκοολισμός, η κοιλιοκάκη και η σπαστική κολίτιδα φαίνεται ότι πολύ συχνά συνυπάρχουν με χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος στα άτομα που υποφέρουν από τα νοσήματα αυτά, γεγονός που δημιουργεί εύλογες υποθέσεις για ενδεχόμενη ύπαρξη αιτιολογικής συσχέτισης μεταξύ των δύο καταστάσεων[45].

Λογικό είναι να υποτεθεί ότι αφού το φυλλικό οξύ συμβάλλει στη βιοσύνθεση του γενετικού υλικού για ανάγκες κυτταρικού πολλαπλασιασμού, θα έχει έναν αντίστοιχο ρόλο και στην επιδιόρθωσή του (η οποία στην ουσία δεν είναι παρά η εκ νέου βιοσύνθεση γενετικού υλικού «χωρίς βλάβες»)[31]. Η υπόθεση αυτή έχει μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον γιατί υποδηλώνει μια ενδεχόμενη προστατευτική δράση του φυλλικού οξέος απέναντι σε κάθε είδος κακοήθους νεοπλασίας του ανθρώπινου οργανισμού. Πράγματι, τουλάχιστον για κάποιες μορφές καρκίνου (παχύ έντερο, μαστός, τράχηλος μήτρας, πάγκρεας και στόμαχος) υπάρχουν στοιχεία, από πληθυσμιακού-τύπου μελέτες, που συνηγορούν υπέρ μιας ασθενούς προστατευτικής δράσης του φυλλικού οξέος, αν και η σχέση αυτή δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί κατά τρόπο πλήρως κατηγορηματικό[79-81]. Η εικόνα μπερδεύεται ακόμη περισσότερο αν σκεφτούμε όμως ότι υπάρχουν άλλα βιβλιογραφικά δεδομένα που καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η υψηλή (υπερβολική) διατροφική πρόσληψη φυλλικού οξέος όχι μόνο δεν προστατεύει αλλά ίσως, σε λίγες περιπτώσεις, να ευνοεί την ανάπτυξη κάποιων μορφών καρκίνου όπως για παράδειγμα του προστάτη[82-84]. Το αν αυτή η εικαζόμενη μη επιθυμητή καρκινική δράση του φυλλικού οξέος προκύπτει λόγω της πρωτογενούς ανεπάρκειάς του (βλάβες σε γονίδια του DNA που δεν μπορούν να επισκευαστούν λόγω ανεπάρκειας του φυλλικού και επακόλουθης μειωμένης βιοσύνθεσης νουκλεοτιδίων → προβληματική κυτταρική διαίρεση → καρκίνος) ή λόγω αυξημένης τροφοδοσίας των ίδιων των καρκινικών κυττάρων με πρώτες ύλες (νουκλεοτίδια) που ευνοούν άμεσα τον ταχύ πολλαπλασιασμό τους, δεν είναι σαφές[75]. Κρίσιμη παράμετρος είναι το αν τα αυξημένα επίπεδα του φυλλικού οξέος προκαλούνται από τη φαρμακευτική υποκατάσταση της ουσίας στον οργανισμό ή ως αποτέλεσμα ηθελημένης κατανάλωσης συγκεκριμένων τροφών αυξημένης περιεκτικότητας σε φυλλικό οξύ[83].

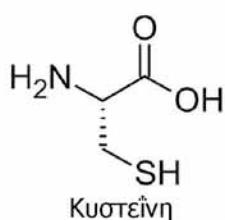
Ομοκυστεΐνη

Το 1932 οι Αμερικανοί βιοχημικοί DuVigneaud και Butz ανακάλυψαν στο εργαστήριό τους ένα χημικό μόριο το οποίο έμοιαζε πολύ με το γνωστό αμινοξύ κυστεΐνη. Η νέα αυτή ουσία παρουσίαζε μια μικρή (αλλά ουσιώδη, όπως έμελλε να αποδειχθεί) διαφορά με την κυστεΐνη: την ύπαρξη ενός επιπλέον ατόμου άνθρακα (συγκεκριμένα $-CH_2$) στο μόριό της[85]. Λόγω της ομοιότητας μεταξύ των δύο μορίων,



η νέα αυτή παράξενη ουσία ονομάστηκε **ομο-κυστεΐνη**. Λίγα χρόνια πιο μετά, και συγκεκριμένα το 1969, ο ιατρός Kilmer McCully μελετώντας παλαιότερα επιστημονικά κείμενα συναδέλφων του διαπίστωσε ότι υπήρχαν κάποιες αναφορές

για μια ομάδα παιδιών που έπασχαν από μια γενετική ανωμαλία που είχε ως αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στα ούρα[86, 87]. Η γενετική αυτή ανωμαλία είχε ως αποτέλεσμα το θάνατο σε ασυνήθιστα νεαρή ηλικία ενώ οι



παθολογοανατομικές μελέτες σε ιστολογικά δείγματα των παιδιών αυτών έδειχναν σοβαρές αθηρωματικές βλάβες στα τοιχώματα των αρτηριών τους. Εφόσον επρόκειτο για παιδιά νεαρής ηλικίας, ήταν προφανές ότι η γενικευμένη αυτή αθηρωμάτωση δεν θα μπορούσε επ' ουδενί να αποδοθεί σε

κάποιον από τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των άτυχων αυτών παιδιών δεν ήταν άλλο από την αυξημένη συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης μέσα στον οργανισμό τους. Η σύνδεση του αιτίου με το αποτέλεσμα φάνταζε τόσο ισχυρή μέσα στο μυαλό του Dr McCully που ήταν σχεδόν αδύνατο να αγνοηθεί ή να αποδοθεί στην τύχη. Ο χαρακτηρισμός της ομοκυστεΐνης ως πιθανού αιτιολογικού παράγοντα για την αθηρωμάτωση (αλλά και ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου για τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια) ήταν πλέον γεγονός[35, 56, 74, 88, 89]. Ο ιατρός που ανακάλυψε την ομοκυστεΐνη ήταν τόσο βαθιά πεπεισμένος για τη σημασία της ουσίας αυτής στην εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων που είχε την τόλμη να διατυπώσει τον ισχυρισμό ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου πιο σοβαρό ακόμα από τα υψηλά επίπεδα χοληστερόλης, άποψη που μέχρι

του παρόντος δεν φαίνεται να έχει παντελώς απορριφθεί. Βέβαια, όπως συμβαίνει αρκετά συχνά στην ιστορία όχι μόνο της ιατρικής αλλά της επιστήμης γενικότερα, η αντισυμβατική αυτή άποψη ίσως να διαδραμάτισε κάποιο ρόλο στην μετέπειτα (1978) απώλεια της πανεπιστημιακής έδρας στην ιατρική σχολή του Harvard από τον ιατρό McCully και στη διακοπή της χρηματοδότησής του ερευνητικού του έργου στο ίδιο Πανεπιστήμιο.

Η ομοκυστεΐνη, σε επίπεδο χημικής δομής, είναι ένα θειούχο αμινοξύ και αποτελεί φυσιολογικό προϊόν του μεταβολισμού που παράγεται από την πέψη των πρωτεϊνών. Δεν είναι όμως ένα αμινοξύ που βρίσκεται αυτούσιο στις τροφές όπως τα περισσότερα από τα υπόλοιπα αμινοξέα, αλλά αποτελεί μεταβολικό προϊόν που προκύπτει φυσιολογικά εντός του ανθρώπινου οργανισμού. Μέσα από βιοχημικά μονοπάτια που συνδυάζουν τη δράση των βιταμινών B6, B9 (φυλλικού οξέος) και B12, η ομοκυστεΐνη μπορεί να μετατραπεί σε μεθειονίνη και κυστεΐνη[31, 35, 85, 88]. Επαρκή αποθέματα από αυτές τις συγκεκριμένες βιταμίνες του συμπλέγματος B βοηθούν τον οργανισμό να ελαττώσει τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης ενώ η έλλειψη των ίδιων βιταμινών οδηγεί σε άνοδο των επιπέδων της καταστροφικής αυτής ουσίας στο αίμα[90]. Η ομοκυστεΐνη μπορεί να εντοπιστεί στο πλάσμα, συνήθως στην οξειδωμένη μορφή της, συνδεδεμένη με πρωτεΐνες. Η λεγόμενη «ολική ομοκυστεΐνη» (tHcy) αντιπροσωπεύει το άθροισμα όλων των μορφών της ομοκυστεΐνης που βρίσκονται στον ορό ή στο πλάσμα και περιλαμβάνει τόσο την δεσμευμένη (με πρωτεΐνες) μορφή, όσο και την ελεύθερη.

Οι παράγοντες που διαμορφώνουν τις στάθμες των επιπέδων της ομοκυστεΐνης στο αίμα περιλαμβάνουν τόσο **επίκτητες** όσο και **γενετικά** καθορισμένες παραμέτρους. Η επίκτητη συνιστώσα περιλαμβάνει παράγοντες όπως τις διατροφικές συνήθειες του ατόμου (κατανάλωση πρωτεϊνών / μεθειονίνης, λαχανικών, αλκοόλ κλπ), τη λήψη τυχόν φαρμακευτικών σκευασμάτων (υπολιπιδαιμική ή αντιδιαβητική αγωγή, σκευάσματα που περιέχουν βιταμίνες του συμπλέγματος B), το κάπνισμα ή τη σωματική αύξηση καθώς και διάφορα άλλα νοσήματα (διαβήτης, θυρεοειδοπάθειες, νοσήματα του γαστρεντερικού συστήματος κλπ) ή ιατρικές πράξεις (γαστρεκτομή –

δυσσαπορρόφηση βιταμίνης B12 κλπ)[31, 88, 89]. Από την άλλη μεριά, υπάρχει η γενετική συνιστώσα η οποία φαίνεται ότι είναι εξίσου πλούσια. Στη βιβλιογραφία υπάρχει πλήθος μελετών που φέρνουν στο προσκήνιο τον επιβαρυντικό ρόλο συγκεκριμένων μεταλλάξεων ή πολυμορφισμών σε γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα που συμμετέχουν στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης όπως της MTHFR (μεθυλενοτετραϋδροφυλλικής ρεντουκτάσης) και της CBS (κυσταθειόνη β-συνθετάσης)[60, 68, 69, 85]. Οι παραλλαγές σε αυτά τα γονίδια έχει αποδειχθεί ότι είναι ικανές να επηρεάσουν (σε πολύ μεγάλο βαθμό) τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο αίμα, όπως τουλάχιστον προκύπτει από την αξιολόγηση της διαφοράς που παρατηρείται συγκρίνοντας ομάδες ανθρώπων που έχουν σχεδόν πανομοιότυπες διατροφικές συνήθειες αλλά διαφορετικούς πολυμορφισμούς στα συγκεκριμένα γονίδια[85, 90].

Χρειάστηκε να περάσουν αρκετά χρόνια για να αναγνωριστεί η σημασία των αυξημένων συγκεντρώσεων ομοκυστεΐνης στην παθοφυσιολογία των καρδιαγγειακών νοσημάτων (στεφανιαία νόσος – έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικά επεισόδια, θρομβώσεις κλπ)[88, 91-93]. Επιπλέον, υπάρχουν πολλές υποθέσεις περί πιθανής συμμετοχής αυτής της ύποπτης ουσίας και στην παθογένεση μη καρδιαγγειακών νοσημάτων όπως της άνοιας, του καρκίνου, της οστεοπόρωσης, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ακόμα και ψυχιατρικών διαταραχών[57, 68, 70]. Η συσχέτιση της ουσίας αυτής με τόσες πολλές παθήσεις δεν μπορεί παρά να υποδηλώνει τη συμμετοχή αυτής της ουσίας σε κάποια βασική μεταβολική διαδικασία που λαμβάνει χώρα μέσα στον οργανισμό. Η άποψη αυτή ενισχύεται από την ανακάλυψη ότι η ομοκυστεΐνη επηρεάζει σημαντικά τη **μεθυλίωση**[70]. Η μεθυλίωση θεωρείται μια διαδικασία που επιτρέπει, κατά κάποιον τρόπο, την ισορροπία ανάμεσα σε διαφορετικές βιοχημικές ουσίες μέσα στο ανθρώπινο σώμα (νευροδιαβιβαστές, ορμόνες κλπ.) ρυθμίζοντας τη διακίνηση των μεθυλομάδων. Όλα αυτά τα δεδομένα δημιουργούν ένα έντονο ενδιαφέρον γύρω από αυτό το χημικό μόριο.

Ο λόγος που η ουσία αυτή έχει τεθεί στο επίκεντρο είναι μάλλον προφανής και ίσως έχει να κάνει με το γεγονός ότι τα καρδιαγγειακά νοσήματα καταλαμβάνουν την πρώτη θέση ως αίτιο θανάτου παγκοσμίως. Η ανακάλυψη λοιπόν μιας ουσίας που έχει

σημαντική θέση στο «παζλ» της παθοφυσιολογίας των νοσημάτων αυτών, είναι ευνόητο ότι αυτομάτως την καθιστά και προσιτό στόχο που μπορεί να μεταβληθεί με σκοπό την πρόληψη ή θεραπεία όλων αυτών των νοσημάτων στο σύνολό τους. Η παθοφυσιολογία της ομοκυστεΐνης συνδέεται στενά με τον τρόπο που χρησιμοποιούν οξυγόνο τα κύτταρα, διεργασία που έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό επιβλαβών ελεύθερων ριζών. Αυτές οι εξαιρετικά δραστήριες ελεύθερες ρίζες οξειδώνουν τις λιποπρωτεΐνες χαμηλής πυκνότητας (LDL – «κακή» χοληστερόλη) οι οποίες εναποτίθενται στα τοιχώματα των αρτηριών. Ταυτόχρονα, η ίδια η ομοκυστεΐνη προάγει την ανάπτυξη των λείων μυϊκών κυττάρων στο τοίχωμα των αρτηριών, ευνοώντας έτσι την εναπόθεση κολλαγόνου και οδηγώντας τελικά στη σκλήρυνση και στη στένωσή του αυλού τους. Η ομοκυστεΐνη, τέλος, αλληλεπιδρά με τους παράγοντες πήξης του αίματος (συσσώρευση αιμοπεταλίων) συμβάλλοντας έτσι στη δημιουργία και περαιτέρω υποτροπή της αθηρωματικής πλάκας[89, 94].

Ως αυξημένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης στο αίμα συνήθως θεωρούνται οι τιμές άνω των 12 $\mu\text{mol/l}$, (σε άλλες πηγές έχει υιοθετηθεί το όριο των 14 $\mu\text{mol/l}$). Επίπεδα άνω του φυσιολογικού έχουν τοξική δράση πάνω στα κύτταρα και ανευρίσκονται περίπου στο 5-10% του γενικού (θεωρούμενου «υγιούς») πληθυσμού και στο 40% των ασθενών με νόσο των αγγείων τους. Στους ηλικιωμένους (>60 ετών) φαίνεται ότι παρατηρείται μια μέση αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης κατά 1 $\mu\text{mol/l}$ για κάθε 10 έτη παραπάνω ζωής. Τα φυσιολογικά επίπεδα των ανδρών και των γυναικών διαφέρουν στην περίπτωση της ομοκυστεΐνης[94-97].

Από τα αποτελέσματα κάποιων μελετών προκύπτει ότι για κάθε 10% αύξηση στα επίπεδα της ομοκυστεΐνης, αυξάνει επίσης κατά 10% και ο κίνδυνος στεφανιαίας νόσου[88, 93]. Επιπλέον, σύμφωνα με μελέτη που διενεργήθηκε σε ένα υποσύνολο 1092 ατόμων της πασίγνωστης μελέτης Framingham, διαπιστώθηκε ότι για κάθε 5 $\mu\text{mol/l}$ αύξησης των επιπέδων της ομοκυστεΐνης στο αίμα ενός ατόμου αυξάνει κατά –το υπερβολικά μεγάλο ποσοστό του– 40% ο κίνδυνος ανάπτυξης άνοιας τύπου Alzheimer (και μάλιστα πολλά χρόνια πριν την εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου)[94]. Επίσης, από μετα-αναλύσεις εργαστηριακών μελετών προκύπτει ότι το

γυναικείο φύλο έχει, κατά μέσο όρο, χαμηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης από αυτά των ανδρών (περίπου κατά 15%) κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας και ότι οι αυξημένες συγκεντρώσεις ομοκυστεΐνης σχετίζονται με παθολογικές καταστάσεις κατά την κύηση[97]. Το αν τα χαμηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στις γυναίκες προ της εμμηνόπαυσης έχουν κάποια σχέση με την επίσης χαμηλή νοσηρότητα των γυναικών από καρδιαγγειακά νοσήματα την ίδια χρονική περίοδο είναι κάτι που μένει να αποδειχθεί, παρά τις όποιες δυσκολίες μπορεί να υπάρχουν για την τεκμηρίωση της σχέσης αυτής (δράση οιστρογόνων, πολυμορφισμοί γονιδίων κλπ). Αλλά ακόμα και σε αυτή την περίπτωση, η υπόθεση του ιατρού Kilmer McCully που θέλει την ομοκυστεΐνη να συνδέεται με τα καρδιαγγειακά νοσήματα είναι σίγουρα εύλογη και άξια περαιτέρω μελέτης[56, 88].

Είναι απαραίτητο να διευκρινιστεί ότι αν και υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις περί της βλαπτικότητας της ομοκυστεΐνης (τουλάχιστον για τα καρδιαγγειακά νοσήματα που έχουν μελετηθεί και περισσότερο)[35, 56], επί του παρόντος δεν φαίνεται να υπάρχουν σαφή επιστημονικά δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι προκύπτει όφελος από τη μείωση των επιπέδων της ουσίας αυτής στο αίμα. Μια μελέτη παρέμβασης, κατά την οποία επιχειρήθηκε η μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης σε ένα μεγάλο δείγμα 4749 εμφραγματιών όχι μόνο δεν ωφέλησε τους πάσχοντες, αλλά οδήγησε και σε μικρή αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου (παρά το ότι τελικά επετεύχθη μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης). Αντιθέτως, σε μια άλλη πολύ γνωστή μελέτη (HOPE-2) η μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης στο αίμα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των εγκεφαλικών επεισοδίων κατά 25% [96, 98]. Ακριβώς αντίθετα αποτελέσματα, προέκυψαν από τη μελέτη VITATOPS (δεν ελαττώνεται ο κίνδυνος για εγκεφαλικό επεισόδιο όταν μειώνονται τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης με χορήγηση σκευασμάτων πλούσιων σε βιταμίνες του συμπλέγματος Β)[91, 99].

Επειδή τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα σχετικά με το αν προκύπτει ή όχι όφελος από τη μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης στο αίμα, θεωρείται σωστό –με βάση τα υπάρχοντα επιστημονικά δεδομένα– να μην υιοθετείται από τους ιατρούς μια επιθετική προσέγγιση μείωσης των επιπέδων της ουσίας αυτής στο αίμα,

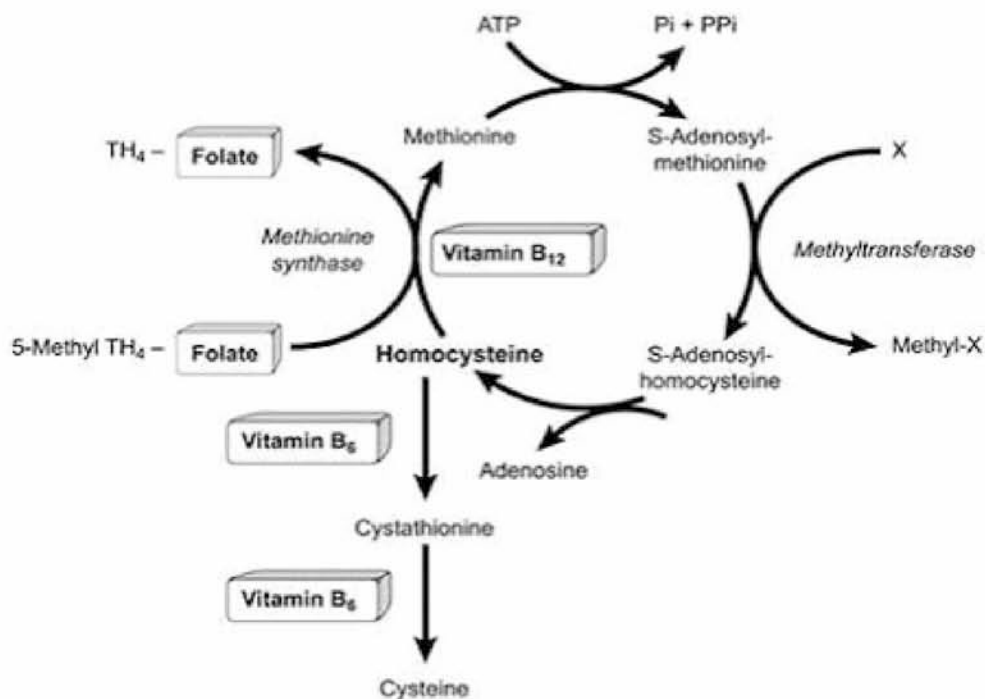
χορηγώντας για παράδειγμα συστηματικά μεγάλες ποσότητες βιταμινούχων σκευασμάτων[98]. Με σχετική ασφάλεια, μπορούμε να πούμε ότι αυτό ισχύει στην περίπτωση των κατά τα άλλα «υγιών» ανθρώπων που δεν παρουσιάζουν κανένα παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακά πέρα από κάποιες μεμονωμένες αυξημένες τιμές ομοκυστεΐνης στο αίμα τους σε τυχαίους ελέγχους. Η πιο σωστή προσέγγιση σε αυτή την κατηγορία ατόμων μάλλον πρέπει να θεωρείται η σύσταση για αύξηση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών παρά ή φαρμακευτική θεραπεία. Από την άλλη μεριά, στην περίπτωση ατόμων που ήδη νοσούν από κάποιο καρδιαγγειακό νόσημα και έχουν αρκετούς παράγοντες κινδύνου, τα πράγματα δυστυχώς δεν φαίνεται να είναι ακόμα αρκετά ξεκάθαρα σε ό,τι αφορά την αναγκαιότητα ή μη χορήγησης ειδικής φαρμακευτικής αγωγής που τροποποιεί αποκλειστικά την ομοκυστεΐνη.

Βιταμίνη B12, φυλλικό οξύ και ομοκυστεΐνη – Σχετίζονται μεταξύ τους;

Οι εργαστηριακοί δείκτες που αποτελούν το αντικείμενο μελέτης της παρούσας επιδημιολογικής έρευνας μπορεί να φαντάζουν, εκ πρώτης ανάγνωσης, ασυνάρτητοι μεταξύ τους για το μη ειδικό αναγνώστη. Στην πραγματικότητα όμως, η επιλογή των συγκεκριμένων δεικτών δεν είναι καθόλου τυχαία αφού ειδικά η βιταμίνη B12, το φυλλικό οξύ και η ομοκυστεΐνη έχει αποδειχθεί ότι αλληλεπιδρούν άμεσα μεταξύ τους σε γειτονικά μεταβολικά μονοπάτια που αλληλοεπικαλύπτονται σε σημαντικό βαθμό[65, 74]. Αποτέλεσμα αυτής της επικάλυψης είναι τα επίπεδα της μιας ουσίας να είναι στενά συνδεδεμένα με τα επίπεδα της άλλης, ενώ ταυτόχρονα είναι πιθανό ενδεχόμενη έλλειψη της μιας να αποκρύπτεται από την παρουσία της άλλης ή να αναπληρώνεται από αυτήν. Το γεγονός αυτό έχει εξαιρετικό ενδιαφέρον γιατί από τις διαταραχές των επιπέδων των ουσιών αυτών ενίοτε προκύπτουν σύνθετα διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα για τον κλινικό ιατρό ως προς την εξακρίβωση της ακριβούς πρωτογενούς διαταραχής που θα καθορίσει την καλύτερη δυνατή θεραπευτική προσέγγιση για τον ασθενή.

Στην καθημερινή πράξη, μια από τις συνηθέστερες καταστάσεις τις οποίες καλείται να αντιμετωπίσει ο κλινικός ιατρός είναι η ύπαρξη **μακροκυτταρικής μεγαλοβλαστικής αναιμίας** σε έναν ασθενή. Η αναιμία αυτού του τύπου μπορεί να οφείλεται σε πλήθος αιτιών (επίκτητων και κληρονομικών), πολύ συχνά όμως η υπαιτιότητα τελικά αποδίδεται στα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης B12, φυλλικού οξέος (ή σπανιότερα και των δύο). Όταν ο ιατρός διαπιστώσει την παρουσία αναιμίας αυτού του τύπου, είναι πολύ συχνή θεραπευτική πρακτική να συγχωρηγούνται, εμπειρικά, και οι δύο ουσίες. Σε διαφορετική περίπτωση, είναι υπαρκτό το ενδεχόμενο όχι μόνο να μην υπάρξει ίαση και να παραμείνει στάσιμη η κατάσταση του ασθενούς, αλλά ακόμα και να υπάρξει επιδείνωση. Εάν το υποκείμενο αίτιο που οδηγεί στην εμφάνιση αναιμίας είναι στην πραγματικότητα η έλλειψη βιταμίνης B12, και επιχειρηθεί ο διόρθωσή της

αναιμίας μόνο με φαρμακευτική υποκατάσταση φυλλικού οξέος τότε είναι σχεδόν σίγουρο ότι θα υπάρξει υποτροπή των διαταραχών που οφείλονται στην έλλειψη βιταμίνης B12 (με προεξάρχουσες τις νευρολογικές διαταραχές). Γι' αυτό το λόγο είναι σημαντικό να υπάρχει σαφής και ξεκάθαρη εικόνα του ακριβούς αιτίου που οδηγεί στην αναιμία και αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη λήψη αναλυτικού ιστορικού, με προσεκτική και λεπτομερή κλινική εξέταση και φυσικά με τον προσδιορισμό ξεχωριστά των επιπέδων της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος σε αυτούς τους ασθενείς.



Η βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ επηρεάζουν το μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης είτε προς την κατεύθυνση της μετατροπής της σε μεθειονίνη είτε σε κυστεΐνη

Ένα μεγάλο ποσοστό της (θεωρούμενης) βλαπτικής ομοκυστεΐνης μεταβολίζεται από το ανθρώπινο οργανισμό, κατά τρόπο μη αντιστρεπτό, σε κυστεΐνη. Αυτή όμως η πολύ σημαντική διαδικασία απομάκρυνσης της ομοκυστεΐνης εξαρτάται από την επάρκεια βιταμίνης B6 στον οργανισμό για να μπορέσει να πραγματοποιηθεί. Την ίδια στιγμή λαμβάνει χώρα μια εναλλακτική παράλληλη διαδικασία που επίσης «απομακρύνει» την ομοκυστεΐνη, μεθυλιώνοντάς την και μετατρέποντάς την τελικά στο γνωστό αμινοξύ μεθειονίνη[100]. Όμως και το δεύτερο αυτό βιοχημικό μονοπάτι για να λειτουργήσει προϋποθέτει την ύπαρξη επαρκών αποθεμάτων φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12 ώστε να μπορέσουν να λειτουργήσουν τα ένζυμα (συνθετάση της

μεθειονίνης) που θα καταλύσουν αυτή τη μετατροπή[35]. Είναι λοιπόν ευνόητο ότι όταν κάποια από αυτές τις δύο αντιδράσεις δεν πραγματοποιείται (είτε λόγω ελαττωματικών ενζύμων, είτε λόγω ανυπαρξίας των απαραίτητων πρώτων υλών-συμπαράγοντων) μοιραία η ομοκυστεΐνη συσσωρεύεται και τα επίπεδά της αυξάνουν οδηγώντας σε ομοκυστεΐναιμία ή/και ομοκυστεΐνουρία. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαπίστωση ότι η αντίδραση της μετατροπής της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη είναι η μοναδική μεταβολική αντίδραση στον ανθρώπινο οργανισμό η οποία χρησιμοποιεί όχι ένα, αλλά δύο συνένζυμα[34]. Είναι ευτυχές το γεγονός ότι περίπου στα 2/3 των περιπτώσεων ομοκυστεΐναιμίας το αίτιο αποδίδεται τελικά σε ανεπάρκεια βιταμινών (άρα σε τροποποιήσιμο παράγοντα) παρά σε ελαττωματικά γονίδια / ένζυμα[93, 101]. Το γεγονός αυτό είναι σημαντικό γιατί καθιστά εφικτή την αποκατάσταση της διαταραχής μέσα από τις κατάλληλες διατροφικές και ιατροφαρμακευτικές παρεμβάσεις.

Ένα ακόμη πολύ χαρακτηριστικό παράδειγμα της αλληλεπίδρασης των τριών ουσιών, που πραγματεύεται αυτή η έρευνα συναντάμε στους χορτοφάγους[100]. Επί χορτοφαγίας, είναι σαφές ότι υπάρχει επαρκής πρόσληψη φυλλικού οξέος για το άτομα που επιλέγουν αυτόν τον τύπο διατροφής αφού τα πράσινα, φυλλώδη λαχανικά είναι στην κορυφή της λίστας των ουσιών που είναι πλούσιες σε φυλλικό οξύ. Σε λίγες μελέτες όμως, έχει παρατηρηθεί ότι κάποιοι χορτοφάγοι παρουσιάζουν ταυτόχρονα **υψηλές τιμές φυλλικού οξέος μαζί με υψηλές τιμές ομοκυστεΐνης**, σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Το φαινόμενο αυτό συναντάται, κατά κύριο λόγο, όχι στους «συνήθεις» χορτοφάγους (vegetarians) αλλά σε άτομα που έχουν υιοθετήσει υπερβολικά αυστηρές χορτοφαγικές διατροφικές συνήθειες (οι λεγόμενοι «vegans») οι οποίοι δεν απέχουν απλώς από την κατανάλωση κρέατος, αλλά και από το σύνολο των προϊόντων που παράγονται από το κρέας, δηλαδή ζωικών προϊόντων όπως π.χ. το γάλα, τα αυγά, ακόμα και το ψάρι. Εφόσον, στην κατηγορία αυτών των ανθρώπων, ο ένας κρίκος της αλυσίδας είναι «εξασφαλισμένος» ως προς την επάρκεια της πρόσληψής του (φυλλικό οξύ), είναι λογικό να υποτεθεί ότι το αίτιο της υπέρμετρης αύξησης της ομοκυστεΐνης θα μπορούσε να αποδοθεί (εξαιρώντας τη γενετική συνιστώσα) σε διαταραχές των επιπέδων της ουσίας που απομένει (της βιταμίνης B12 δηλαδή) ή κάποιας άλλης

άγνωστης ουσίας[51, 100, 101]. Και πράγματι θα μπορούσε η υπαιτιότητα του φαινομένου να αποδοθεί στη βιταμίνη B12 γιατί τα ζωικά προϊόντα που αποφεύγει να καταναλώνει αυτή η κατηγορία ανθρώπων (vegans) είναι ακριβώς οι πηγές διατροφικής πρόσληψης της βιταμίνης αυτής[51]. Τα πράγματα γίνονται ακόμα πιο σύνθετα αν μπει μέσα στην εξίσωση και ο ρόλος της δραστηριότητας των ενζύμων που συνδέονται με τη βιταμίνη B12[30]. Είναι πιθανό τα επίπεδα της βιταμίνης να κυμαίνονται εντός φυσιολογικών ορίων αλλά το ενζυμικό υπόστρωμα που καταλύνει τις μεταβολικές αντιδράσεις της βιταμίνης B12 να υστερεί σημαντικά με αποτέλεσμα να αυξάνουν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης, παρά τα επαρκή αποθέματα της βιταμίνης B12.

Επιπρόσθετα, δεν πρέπει να λησμονείται ο ρόλος της νεφρικής λειτουργίας στη διαμόρφωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης. Εδώ και πολλές δεκαετίες, έχει παρατηρηθεί ότι τα άτομα που έχουν σημαντική έκπτωση της νεφρικής τους λειτουργίας έχουν σχεδόν πάντα και αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα τους. Σίγουρα ένα ποσοστό αυτών των νεφροπαθών οδηγείται στην ομοκυστεϊναιμία λόγω ανεπάρκειας βιταμινών, όπως συμβαίνει άλλωστε και στον γενικό (συμβατικά θεωρούμενο ως έχοντα ανέπαφη νεφρική λειτουργία) πληθυσμό[102]. Το φαινόμενο όμως αυτό συναντάται τόσο συχνά στους νεφροπαθείς, σε βαθμό που να δημιουργεί εύλογες υποθέσεις ότι η συσσώρευση της ομοκυστεΐνης δεν είναι μόνο συνάρτηση των επιπέδων των βιταμινών αλλά και της μειωμένης αποβολής της ουσίας αυτής από τους νεφρούς[60, 103, 104]. Οι περισσότεροι κλινικοί ιατροί γνωρίζουν καλά ότι αυτή η ομάδα των νεφροπαθών ασθενών εμφανίζει ιδιαίτερα αυξημένη θνητότητα από καρδιαγγειακά, παρατήρηση που επιβεβαιώνει και ενισχύει τη θεωρία που θέλει το μόριο της ομοκυστεΐνης να έχει εντονότατη αθηρογόνο δράση στον ανθρώπινο οργανισμό.

Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι τα επίπεδα τα ομοκυστεΐνης υπόκεινται στον έλεγχο ορμονικών παραγόντων[105, 106]. Ένα από τα ισχυρά τεκμήρια που συνηγορούν υπέρ αυτής της υπόθεσης είναι η καθιέρωση διαφορετικών φυσιολογικών ορίων ομοκυστεΐνης για τους άνδρες και τις γυναίκες. Η επικρατέστερη άποψη είναι ότι το εύρος των φυσιολογικών τιμών ομοκυστεΐνης για τις γυναίκες (6-10 $\mu\text{mol/l}$) πρέπει

να είναι, κατά μέσο όρο, περίπου 2 $\mu\text{mol/l}$ χαμηλότερο σε σχέση με αυτό των ανδρών (8-12 $\mu\text{mol/l}$), μιλώντας πάντα για συγκρίσιμα άτομα της ίδιας ηλικίας. Η διαφορά αυτή όμως φαίνεται να ισχύει μόνο για τα έτη προ της εμμηνόπαυσης, αφού σύμφωνα με τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης των γυναικών μετά την εμμηνόπαυση, αυξάνουν ραγδαία ώστε να πλησιάζουν ή ακόμα και να ταυτίζονται με αυτά των ανδρών. Σε ό,τι αφορά αποκλειστικά το γυναικείο φύλο, από τις μελέτες προκύπτει ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης, κατά κανόνα, είναι ελαττωμένα[105, 107]. Παρ' ολ' αυτά στις εγκυμονούσες γυναίκες που δεν έχουν τα (αναμενόμενα) ελαττωμένα αυτά επίπεδα ομοκυστεΐνης, έχει παρατηρηθεί αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών της κύησης όπως προεκλαμψία, αποβολές, πρόωρος τοκετός, αποκόλληση ή έμφρακτο του πλακούντα και για το έμβρυο χαμηλό βάρος γέννησης, νευρολογικές διαταραχές ακόμα και σύνδρομο Down[108]. Η ορμονική παράμετρος μάλιστα δεν περιορίζεται μόνο στις φυλετικές ορμόνες, αφού υπάρχουν ενδείξεις ότι ίσως ακόμα και ο θυρεοειδής να επιδρά ποικιλοτρόπως στη διαμόρφωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης στο αίμα. Από πλήθος μελετών προκύπτει ότι η ένδεια θυρεοειδικών ορμονών οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης και, κατ' επέκταση, σε αυξημένη νοσηρότητα για καρδιαγγειακά. Το φυλλικό οξύ από τη μεριά του λειτουργεί ως απόθεμα ισχύος που δεν σταματά να μετατρέπει την βλαπτική ομοκυστεΐνη στην αβλαβή μεθειονίνη, ελαττώνοντας πιθανώς έτσι σε σημαντικό βαθμό αυτόν τον (μακροπρόθεσμο) καρδιαγγειακό κίνδυνο[56].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Ταυτότητα της έρευνας

Για τους σκοπούς της παρούσας έρευνας διενεργήθηκε συλλογή και επεξεργασία υλικού προερχομένου από περιοχή της κεντρικής Ελλάδας. Το υλικό που συλλέχθηκε αφορά αποκλειστικά κλειστό πληθυσμό ατόμων γεωγραφικώς οριοθετημένης ημιαστικής περιοχής της Θεσσαλίας και των δύο φύλων, με υποχρεωτικό ηλικιακό κριτήριο τις ηλικίες άνω των 60 ετών. Τα αποκλειστικά κριτήρια συμμετοχής (ή αποκλεισμού) σε αυτή τη μελέτη περιορίστηκαν σε αυτές τις δύο παραμέτρους: τον τόπο διαμονής του συμμετέχοντα και την ηλικία του, γιατί κρίθηκε ότι μόνο έτσι εξυπηρετούνται επαρκώς οι ανάγκες για τη διενέργεια της συγκεκριμένης επιδημιολογικής έρευνας. Η συλλογή, η ψηφιοποίηση και η επεξεργασία του υλικού είναι σε απόλυτη συμφωνία με τις επιταγές του ιατρικού απορρήτου ενώ προ της ενάρξεως της μελέτης δόθηκε ιδιαίτερη μέριμνα ώστε να έχουν ολοκληρωθεί όλες οι δεοντολογικές διαδικασίες σχετικά με τη λήψη άδειας και εξασφάλισης επίσημης (γραφτής) έγκρισης από την επιτροπή δεοντολογίας και βιοηθικής.

Οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν στα πλαίσια αυτής της έρευνας προέκυψαν, κατά κύρια λόγο, από δύο πηγές: α) από τη συμπλήρωση (από τον ερευνητή) γραπτού ερωτηματολογίου, κατόπιν **προφορικής συνέντευξης** των συμμετεχόντων και β) από τη **δειγματοληψία βιολογικού υλικού**. Οι συνεντεύξεις περιελάμβαναν τόσο γενικές (κοινωνικοδημογραφικού τύπου) πληροφορίες όσο και ειδικές πληροφορίες σχετικά με τη λεπτομερή κατάσταση υγείας των ατόμων, την παρουσία νοσημάτων, τη χρονιότητα των νοσημάτων αυτών, την ενδεχόμενη λήψη φαρμάκων, ακόμα και πληροφορίες σχετικά με τις διατροφικές συνήθειες του πληθυσμού. Μέρος των πληροφοριών αυτών χρησιμοποιήθηκε για τις ανάγκες της παρούσας έρευνας. Σε λίγες περιπτώσεις ατόμων, απαιτήθηκε η συνδρομή συγγενικού προσώπου για τη συλλογή μέρους των πληροφοριών λόγω ύπαρξης οργανικής πάθησης που καθιστούσε δυσχερή τη συμμετοχή του ίδιου του συμμετέχοντα (κώφωση, μακροχρόνια κατάκλιση στο κρεβάτι κλπ.). Είναι αυτονόητο ότι σε κάθε μία από αυτές τις περιπτώσεις υπήρχε σαφώς

εκπεφρασμένη συναίνεση του ίδιου του συμμετέχοντα, στις περισσότερες των περιπτώσεων μάλιστα γραπτή και ενυπόγραφη.

Η συλλογή των πληροφοριών ελάμβανε χώρα αποκλειστικά εντός της οικίας του συμμετέχοντα και μόνο κατόπιν προγραμματισμένης συνάντησης σε ημέρα και ώρα που βόλευε τον ίδιο. Η υιοθέτηση αυτής της μεθοδολογίας για τη συλλογή του υλικού (προγραμματισμένη κατ' οίκον επίσκεψη και ξεχωριστή συνέντευξη μαζί με τον κάθε συμμετέχοντα), αποτέλεσε ίσως την κρισιμότερη παράμετρο για την επιτυχία της μελέτης, όπως αυτή φαίνεται από τη μεγάλη ανταπόκριση του πληθυσμού και το χαμηλό ποσοστό αρνήσεων συμμετοχής. Το πλήθος των αρνήσεων σχετικά με τη διενέργεια της αιμοληψίας ήταν – όπως αναμένονταν – πολυπληθέστερο συγκριτικά με το αντίστοιχο πλήθος των αρνήσεων για τη λήψη του ερωτηματολογίου (συνέντευξη). Η ανάπτυξη ουσιαστικής και εξατομικευμένης επικοινωνίας με τον κάθε συμμετέχοντα εμπέδωσε ένα αίσθημα εμπιστοσύνης ανάμεσα στον ερευνητή και τον συμμετέχοντα και αναβάθμισε καταλυτικά την ποιότητα των συλλεγομένων πληροφοριών. Μια εναλλακτική προσέγγιση για τη συλλογή του υλικού θα μπορούσε να είναι ο διαμοιρασμός των ερωτηματολογίων, η συμπλήρωσή τους από τους συμμετέχοντες άνευ της εποπτείας του ερευνητού και η συλλογή αυτών σε μεταγενέστερο στάδιο. Η υιοθέτηση όμως μιας τέτοιας μεθοδολογίας για τη δειγματοληψία, παρά τα προφανή πλεονεκτήματά της για τους ερευνητές σε επίπεδο ταχύτητας συλλογής του υλικού και αποφυγής κόπωσης δεν θα διασφάλιζε σε καμία περίπτωση ούτε την ποιότητα των συλλεγόμενων στοιχείων, ούτε τα χαμηλά ποσοστά αρνήσεων και επιπλέον θα ήταν ίσως ηθικά έωλη αφού θα ακύρωνε στην πράξη την ανάπτυξη άμεσης επικοινωνίας ανάμεσα στον ερευνητή και τον συμμετέχοντα. Εξ' άλλου, η επιλογή της εργώδους και χρονοβόρας προσέγγισης για τη συλλογή του υλικού αποτέλεσε μια απολύτως συνειδητή επιλογή, πλήρως συμβατή με το περιεχόμενο της διδασκαλίας της διδακτικής ενότητας «Φροντίδα στο Σπίτι» στο μεταπτυχιακό για τις ανάγκες του οποίου έγινε αυτή η έρευνα.

Η λήψη του βιολογικού υλικού αποτέλεσε το πιο ευαίσθητο και καθοριστικό κομμάτι της έρευνας, αφορούσε δε τη διενέργεια αιμοληψιών (πρωινά δείγματα) με

σκοπό τον ποσοτικό προσδιορισμό των επιπέδων TSH, T3, T4, βιταμίνης B12, active B12, φυλλικού οξέος και ομοκυστεΐνης στον ορό των ηλικιωμένων ατόμων της μελέτης. Η συλλογή του αίματος, η μεταφορά του, η φυγοκέντρησή του και η εργαστηριακή επεξεργασία έγιναν με υποδειγματικό τρόπο ώστε να διασφαλιστεί η ακρίβεια των αποτελεσμάτων κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο (σωστή διενέργεια της πράξης της αιμοληψίας, ταχεία μεταφορά του δείγματος στο εργαστήριο, χρήση παγοκύστεων, cryovials κλπ. κατά τη μεταφορά, συνεργασία με επίσημα έγκριτα εργαστήρια, χρήση επώνυμων αντιδραστηρίων – kits).

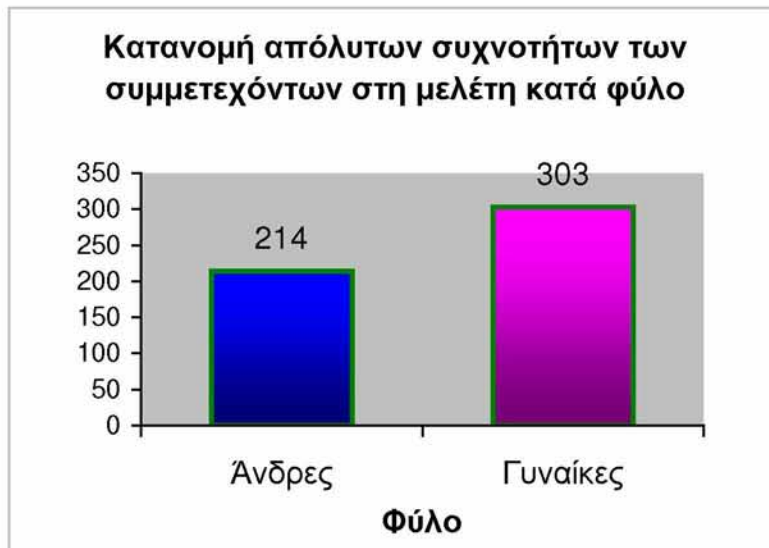
Κάθε είδους πληροφορία που αφορά αυτή τη μελέτη (ερωτηματολόγια - συνεντεύξεις, μέτρηση σωματομετρικών χαρακτηριστικών, λήψη - μεταφορά βιολογικών δειγμάτων) ήταν πάντοτε υπό την ευθύνη ιατρού, ώστε να διαφυλαχθεί η αξιοπιστία και η εγκυρότητα των συλλεγομένων στοιχείων αλλά και για να υπάρχει εποπτεία για την πιστή εφαρμογή όλων εκείνων των προϋποθέσεων που υπαγορεύει η άσκηση του ιατρικού λειτουργήματος. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται κατά τρόπο συγκεντρωτικό και είναι απολύτως απρόσωπα ώστε να είναι απολύτως αδύνατη η προσωπική ταυτοποίηση των συμμετεχόντων της έρευνας.

Το ποσοστό των αρνήσεων συμμετοχής από τον πληθυσμό των ηλικιωμένων (αφορούσε, ως επί το πλείστον, λίγες αρνήσεις που είχαν να κάνουν κυρίως με τη διενέργεια της αιμοληψίας, παρά με τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου) παρέμεινε σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα. Από το προπαρασκευαστικό στάδιο του σχεδιασμού της μελέτης, έγινε εγκαίρως αντιληπτό ότι η οικοδόμηση σχέσης εμπιστοσύνης ανάμεσα στον συγγραφέα και τον πληθυσμό μελέτης θα ήταν απαραίτητη προϋπόθεση για την επιτυχημένη και απροβλημάτιστη ολοκλήρωση της έρευνας. Ο σεβασμός στην προσωπικότητα των συμμετεχόντων, η άμεση και ειλικρινής επικοινωνία μαζί τους και η εμπέδωση ενός αισθήματος ασφάλειας και φροντίδας για την υγεία των ιδίων και των οικογενειών τους αποτέλεσαν τις καλύτερες εγγυήσεις για την εξασφάλιση συνεργασιμότητας απέναντι στις απαιτήσεις της μελέτης και για την παροχή ειλικρινών απαντήσεων από μέρους τους στις ερωτήσεις του ερωτηματολογίου. Η επιτυχία αυτή μπορεί να αποδοθεί σε πολλούς παράγοντες, ανάμεσα στους οποίους περιλαμβάνονται:

1. Η ουδέτερη και αντικειμενική παρουσίαση των σκοπών της μελέτης στον πληθυσμό όχι μόνο μέσα από προγραμματισμένες εκδηλώσεις σε πολυσύχναστα μέρη αλλά και κατόπιν προσωπικής συζήτησης κατ' επίκληση των συμμετεχόντων
2. Η κατανόηση από τους συμμετέχοντες των σημαντικών οφελών που προκύπτουν στη δημόσια υγεία γενικότερα από την διενέργεια επιστημονικής έρευνας
3. Ο κατ' εξοχήν εθελοντικός και εντελώς ανέξοδος (για τους συμμετέχοντες) χαρακτήρας της όλου εγχειρήματος
4. Η ξεκάθαρη και λεπτομερέστατη περιγραφή των ακριβών διαδικασιών που απαιτούσε η έρευνα από τον πληθυσμό (π.χ. ορισμός συγκεκριμένης ημερομηνίας και ώρας συνάντησης για τη διενέργεια της συνέντευξης, οδηγίες σχετικά με τη μη σίτιση το επόμενο πρωινό ώστε να γίνει με τον προβλεπόμενο τρόπο η λήψη των βιολογικών δειγμάτων κλπ)
5. Η γνωστοποίηση ξεχωριστά στον κάθε συμμετέχοντα των αποτελεσμάτων από την επεξεργασία του δικού του βιολογικού δείγματος καθώς επίσης και η παροχή συμβουλών υγείας σε περιπτώσεις που τα ευρήματα αυτά ήταν παθολογικά (χωρίς να υπάρχει, σε κανένα στάδιο, η παραμικρή επιβάρυνση για τον ίδιο)
6. Η εγγύηση της εμπιστευτικότητας και του απορρήτου χαρακτήρα της μελέτης.

Από το σύνολο των 517 συμμετεχόντων για τις ανάγκες των εργαστηριακών αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης, το 41% του δείγματος ήταν άνδρες και το υπόλοιπο 59% γυναίκες. Το γεγονός ότι το ποσοστό εκάστου φύλου δεν επιμερίζεται κατά τρόπο ισοτίμο αποτελεί καθαρά προϊόν τύχης και προκύπτει από τα ιδιαίτερα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της περιοχής στην οποία διενεργήθηκε η μελέτη για τη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα των ατόμων που συμμετείχαν (>60 ετών). Άλλωστε, όπως επιβεβαιώνεται και από τα επίσημα στατιστικά στοιχεία της Ελληνικής Στατιστικής Υπηρεσίας σχετικά με την τελευταία επίσημη απογραφή (2001), είναι γνωστό ότι σε αυτή την ηλικιακή ομάδα του πληθυσμού επικρατεί, κατά κανόνα, το γυναικείο φύλο. Από τον αδρό έλεγχο αυτών των στατιστικών στοιχείων προκύπτει ότι, για τις

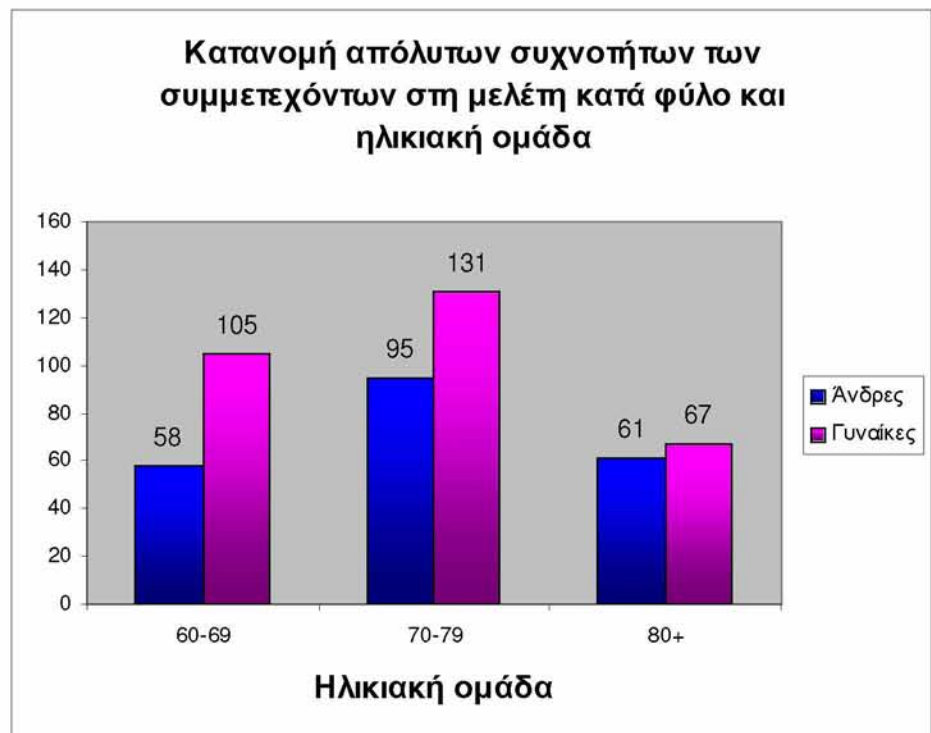
περισσότερες περιοχές της Ελλάδας, η επικράτηση αυτή των γυναικών γίνεται όλο και πιο έντονη καθώς αυξάνει η ηλικία. Η επισήμανση αυτή είναι ιδιαίτερος κρίσιμη για την τεκμηρίωση της άποψης ότι η προκύπτουσα αναλογία των δύο φύλων (γυναικών:ανδρών) που είναι σχεδόν ίση με 3:2 στο δείγμα αυτής της μελέτης δεν αποτελεί, καθ' οιονδήποτε τρόπο, προϊόν είτε στρεβλής είτε καθοδηγούμενης



επιλεξιμότητας μέρους των συμμετεχόντων (/bias) από τη μεριά του ερευνητή. Επιπρόσθετα, τα 517 άτομα αυτής της μελέτης δεν έχουν επιλεγεί από διαφορετικές περιοχές της Ελλάδας, αλλά ανήκουν όλα ανεξαιρέτως στην ίδια συγκεκριμένη γεωγραφικά οριοθετημένη

περιοχή (κωμόπολη) και καλύπτουν περίπου 60% του επίσημου δημοτολογίου που αριθμεί περί τα 850 άτομα. Το σύνολο των συμμετεχόντων σε αυτή τη μελέτη αποτελεί

έναν κλειστό πληθυσμό ατόμων που, σε μεγάλο βαθμό, δεν μπορούν παρά να τελούν κάτω από την επίδραση κοινών ή έστω λίαν παρεμφερών παραγόντων και αυτό έχει τη δική του ξεχωριστή σημασία σε ό,τι



αφορά τον τρόπο αξιολόγησης των αποτελεσμάτων της συγκεκριμένης μελέτης.

Η μελέτη αυτή επικεντρώθηκε αποκλειστικά σε άτομα άνω των 60 ετών, χωρίς ανώτατο όριο ηλικίας. Η επιλογή του συγκεκριμένου ηλικιακού ορίου έγινε επί τη βάση των επιστημονικών ενδιαφερόντων του συγγραφέα για την τρίτη ηλικία στα πλαίσια της ιατρικής ειδικότητας (Νευρολογία), που ασχολείται πολύ συχνά με άτομα αυτών των ηλικιών. Το εύρος τιμών των ηλικιών των συμμετεχόντων τελικά κυμάνθηκε από 60 ετών που ήταν το ελάχιστο αποδεκτό όριο μέχρι 100 ετών που ήταν η ηλικία της πιο γηραιάς συμμετέχουσας στη μελέτη. Με σκοπό την καλύτερη δυνατή οργάνωση του υλικού, αλλά και την όσο το δυνατόν ακριβέστερη διερεύνηση των διαταραχών των βιοχημικών δεικτών ανάλογα με την ηλικία, το δείγμα χωρίστηκε σε τρία διακριτά, ανισομεγέθη, υποσύνολα: 60-69 ετών, 70-79 ετών, 80+. Σε όλες τις ηλικιακές ομάδες παρατηρείται επικράτηση των γυναικείου φύλου, η οποία είναι ισχυρότερη στις νεότερες ηλικίες των 60-69 ετών και φθίνει στη μεγαλύτερη ηλικιακή κατηγορία, αυτή των 80+ ετών.

Μεθοδολογία

Η επεξεργασία των βιολογικών δειγμάτων αποτέλεσε την πιο κρίσιμη διαδικασία για την εξυπηρέτηση των αναγκών της παρούσας έρευνας. Ασύγκριτα πιο σύνθετη πράξη και σημαντικά πιο ευαίσθητο ζήτημα (σε σχέση με την απλή λήψη του ερωτηματολογίου), το σύνολο των ενεργειών γύρω από την εξασφάλιση συναίνεσης, την απόκτηση, την αποθήκευση, τη συντήρηση, τη μεταφορά και την ανάλυση των βιολογικών δειγμάτων υπήρξε η πιο σημαντική πρόκληση αυτής της ερευνητικής προσπάθειας.

Κατόπιν παραχώρησης εγγράφου συναίνεσης ξεχωριστά από τον κάθε συμμετέχοντα (ή σε λίγες περιπτώσεις από οικείο άτομο σε περίπτωση που ήταν ανέφικτη η παραχώρηση της συναίνεσης αυτής από τον ίδιο λόγω πάθησης), πραγματοποιήθηκαν σε διάστημα πολλών μηνών –διακεκομμένα κατά περιόδους και όχι συνεχόμενα– 760 συνεντεύξεις συμμετεχόντων και μικρότερος αριθμός αιμοληψιών με σκοπό την εξασφάλιση ισαριθμών πρωινών δειγμάτων (νηστείας) φλεβικού αίματος. Ο πραγματικός αριθμός τόσο των συνεντεύξεων όσο και των δειγμάτων αίματος που συλλέχθηκαν διαμορφώθηκε τελικά σε χαμηλότερα επίπεδα από τον αρχικό πληθυσμό των 760 ατόμων λόγω αρνήσεων, ακαταλληλότητας κάποιων δειγμάτων, απώλειας κάποιων εξ' αυτών, καταλήγοντας έτσι στον αριθμό των 517 συμμετεχόντων (με αξιοποιήσιμο βιολογικό δείγμα) που αποτελούν και το στατιστικό δείγμα των εργαστηριακών δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα έρευνα. Επιπρόσθετα, από το τελικό αρχείο των συγκεντρωτικών αποτελεσμάτων των εργαστηριακών εξετάσεων προκύπτει ότι υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στον αριθμό των δεικτών που αναλύθηκαν ανά παρτίδα δειγμάτων, πράγμα που οφείλεται στην διαθεσιμότητα χρόνου των συνεργαζόμενων εργαστηρίων που πραγματοποίησαν τις αναλύσεις όσο και στην επάρκεια των ακριβών αντιδραστηρίων. Το πλήθος των βιολογικών δειγμάτων στα οποία έχει αναλυθεί ο κάθε ένας από τους εργαστηριακούς δείκτες αυτής της μελέτης (θυρεοειδικές ορμόνες, βιταμίνη B12, active-B12, φυλλικό οξύ και ομοκυστεΐνη) δεν είναι ίσος για τον κάθε δείκτη. Δεν κατέστη εφικτό να εξαχθούν

όλες οι τιμές, όλων των παραπάνω δεικτών και για τους 517 συμμετέχοντες, δεδομένου ότι οι ποσότητες των ορών που προέκυψαν για όλο τον πληθυσμό δεν ήταν ακριβώς οι ίδιες, εξαρτώμενες από τον αιματοκρίτη του κάθε ατόμου και την ποσότητα του αίματος κατά την αιμοληψία, η οποία θα μπορούσε να έχει σχέση με την ποιότητα του δείγματος αλλά και με καθαρά τεχνικές δυσκολίες που έχουν να κάνουν με την ίδια την πράξη της αιμοληψίας. Στο σύνολο των 517 συμμετεχόντων, το πλήθος των διαθέσιμων τιμών για τους εργαστηριακούς δείκτες ενδιαφέροντος αυτής της μελέτης κρίνεται ως εξαιρετικά ικανοποιητικό καλύπτοντας περίπου το **90%** του ιδανικού. Το ακριβές πλήθος τιμών, ανά εργαστηριακό δείκτη, που συμπεριελήφθησαν στη στατιστική επεξεργασία, διαμορφώθηκε ως εξής:

Εργαστηριακός δείκτης που αναλύθηκε	Διαθέσιμες τιμές για τον εν λόγω δείκτη	Μη διαθέσιμες τιμές για τον εν λόγω δείκτη
TSH	511	6
T4 (total)	513	4
T3 (total)	481	36
Βιταμίνη B12	486	31
Active-B12	372	145
Φυλλικό οξύ	501	16
Ομοκυστεΐνη (total)	389	128
ΣΥΝΟΛΟ	3251 (89.8%)	368 (10.2%)

Ο αριθμός των δεικτών που αναλύθηκε στα δείγματα αίματος των συμμετεχόντων ήταν μεγαλύτερος από το μικρό υποσύνολο των δεικτών που χρησιμοποιήθηκε για τις ανάγκες της παρούσας έρευνας. Πιο συγκεκριμένα, οι δείκτες που αναλύθηκαν περιλαμβάνουν όλες τις συνήθεις παραμέτρους της απλής γενικής αίματος, αλλά και παραμέτρους βιοχημικού ελέγχου όπως σάκχαρο, χοληστερόλη ολική, χοληστερόλη υψηλής πυκνότητας, χοληστερόλη χαμηλής πυκνότητας, τριγλυκερίδια, ασπαρτική τρανσαμινάση, αλανινική τρανσαμινάση, ουρία, κρεατινίνη και ουρικό οξύ. Σε κάποιο μικρό αριθμό συμμετεχόντων μετρήθηκαν μάλιστα κάποιοι

επιπλέον δείκτες όπως κάλιο, νάτριο, ασβέστιο, γ-γλουταμινική τρανσφεράση, γαλακτική δεϋδρογενάση, κρεατινοφωσφοκινάση και ο αθηρωματικός δείκτης, ενώ σε ένα ακόμη μικρότερο υποσύνολο μετρήθηκαν και κάποιοι πιο εξειδικευμένοι ορμονικοί δείκτες, που δεν αποτελούν όμως αντικείμενο μελέτης για την παρούσα διπλωματική εργασία.

Στις συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, η αιμοληψία πραγματοποιήθηκε σε κάποιο από τα άνω άκρα, με τη χρήση περιχειρίδος για μεγαλύτερη ευκολία (διευκρινίζεται γιατί η συγκέντρωση κάποιων δεικτών όπως π.χ. του Ca^{++} θεωρείται ότι ίσως να επηρεάζεται από την παρατεταμένη περίδεση) και φυσικά πάντα με εξοπλισμό μιας χρήσης, που ανοίγονταν ενώπιον του συμμετέχοντος και απορρίπτονταν καταλλήλως στα ειδικά για αυτό το σκοπό άκαμπτα πλαστικά δοχεία. Η ιατρική πράξη της αιμοληψίας γίνονταν πάντοτε από ιατρό και, πλην ελαχίστων περιπτώσεων, η πράξη ολοκληρώνονταν με επιτυχία με την πρώτη προσπάθεια. Ιδιαίτερη μέριμνα δόθηκε στη χρήση εξοπλισμού καταλλήλου μεγέθους με σκοπό τη συλλογή επαρκούς ποσότητας αίματος, χωρίς αυτό να αλλοιωθεί (πήξη, αιμόλυση κλπ). Κατόπιν της συλλογής του δείγματος, ακολουθούσε η καλύτερη δυνατή συντήρησή του κάτω από συνθήκες ψύξης (παγοκύστες, cryonials, cryobox κλπ) μέχρι να λάβει χώρα η φυγοκέντρωσή του και διαχωρισμός του σε cryonials. Σε κάποιες περιπτώσεις, και μόνο για λόγους που είχαν να κάνουν με το γενικότερο προγραμματισμό του χρόνου κατά τη διεξαγωγή της έρευνας, τα δείγματα συντηρήθηκαν για λίγες μέρες (αντί για ώρες) πάντα σε συνθήκες ψύξης, διαδικασία που θεωρείται αποδεκτή αφού πληρούσε την προϋπόθεση τόσο της απαιτούμενης θερμοκρασίας συντήρησης όσο και του μικρού χρονικού διαστήματος συντήρησης σε αυτή τη θερμοκρασία (<14 ημέρες). Στο σύνολο των περιπτώσεων, εντός ολίγων ωρών, το δείγμα αίματος προωθούνταν για φυγοκέντρωση (απομόνωση ορού) και περαιτέρω επεξεργασία:

- α) στα συνεργαζόμενα εργαστήρια της ευρύτερης περιοχής (που ανέλαβαν, κατά κύριο λόγο, τα αποτελέσματα των γενικών αίματος και των βιοχημικών) και
- β) στο βιοπαθολογικό εργαστήριο του Αχιλλοπούλειου Γενικού Νοσοκομείου Βόλου για τον εξειδικευμένο έλεγχο των δεικτών πρωταρχικού ενδιαφέροντος

της παρούσας μελέτης (θυρεοειδικές ορμόνες, βιταμίνη B12, active-B12, φυλλικό οξύ και ομοκυστεΐνη).

Για την ταξινόμηση των αποτελεσμάτων και το χαρακτηρισμό των εκάστοτε τιμών ως φυσιολογικών ή παθολογικών, χρησιμοποιήθηκε, κατά περίπτωση, το εύρος των φυσιολογικών ορίων του εργαστηρίου στο οποίο γίνονταν κάθε φορά η επεξεργασία. Η απόφαση αυτή έχει το μειονέκτημα ότι δυσχεραίνει την απόλυτη σύγκριση των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης με μελέτες που χρησιμοποιούν (ενδεχομένως) διαφορετικά όρια, αλλά σε κάθε περίπτωση η προσέγγιση αυτή θα πρέπει να θεωρείται επιστημονικώς ορθή γιατί το εύρος τιμών των συνεργαζόμενων εργαστηρίων αντιπροσωπεύει – με τον καλύτερο δυνατό τρόπο – τα μοναδικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης, όπως αυτά προκύπτουν από τη σύνθετη επίδραση των ιδιαίτερων γεωγραφικών, διαιτητικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στη συγκεκριμένη περιοχή. Στις λιγοστές περιπτώσεις που ο αναλυτής δεν έβγαζε συγκεκριμένη τιμή αλλά εύρος (π.χ. τιμή βιταμίνης B12 > 2000pg/ml), χρησιμοποιήθηκε το όριο αυτό (=2000 pg/ml) χάριν ευκολίας για τη στατιστική ανάλυση. Επίσης, για λόγους βέλτιστης αναγνωσιμότητας των αποτελεσμάτων, παραλήφθηκε η παράθεση των μονάδων μέτρησης στους πίνακες του ειδικού μέρους. Εξ' άλλου, οι ακριβείς μονάδες μέτρησης ανά δείκτη περιγράφονται λεπτομερώς στο γενικό μέρος στο κεφάλαιο που αφορά την κάθε ουσία ξεχωριστά.

Σε επίπεδο εργαστηριακών προδιαγραφών, για τη μέτρηση των επιπέδων των δεικτών ενδιαφέροντος της παρούσας μελέτης, χρησιμοποιήθηκε κατάλληλος αναλυτής της εταιρίας Abbott (AxSYM ή ARCHITECT) που έχει εγκατασταθεί και λειτουργεί στο Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Βόλου. Κατόπιν αιτήσεως προς το προσωπικό του βιοπαθολογικού εργαστηρίου για παροχή περισσότερων πληροφοριών, υπήρξε ενημέρωση ότι το σύνολο των μετρήσεων πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας σε κάθε περίπτωση, τον κατάλληλο συνδυασμό μεθόδων ανάμεσα στις οποίες περιλαμβάνεται η μέθοδος MEIA (μικροσωματιδιακή ανοσοενζυμική ανάλυση), η μέθοδος FPIA (ανοσοφθορισμο-πολωσιμετρία) και μέθοδος δέσμευσης ιόντων.

Η δοκιμασία ποσοτικού προσδιορισμού των επιπέδων των **θυρεοειδικών ορμονών** (ARCHITECT TSH assay, AxSym ή ARCHITECT total T4 assay, AxSym ή ARCHITECT total T3 assay), της **βιταμίνης B12** (AxSym ή ARCHITECT B12 assay)[50] και του **φυλλικού οξέος** (AxSym ή ARCHITECT Folate assay) μπορεί να γίνει είτε στον όρο είτε στο πλάσμα και – ειδικά στην περίπτωση του φυλλικού οξέος – μπορεί να υπολογιστεί και στα ερυθροκύτταρα (RBC Folate assay)[92]. Η δοκιμασία άρχεται με το διαχωρισμό της ουσίας που μας ενδιαφέρει από τις πρωτεΐνες με τις οποίες είναι συνδεδεμένη (π.χ. πρωτεΐνη που δεσμεύει τη θυροξίνη, αλβουμίνη κλπ). Παίρνοντας ως παράδειγμα το φυλλικό οξύ, προς εξυπηρέτηση του αρχικού αυτού διαχωρισμού από τις πρωτεΐνες, χρησιμοποιείται η ουσία DTT (δι-θειο-θρεϊτόλη) και σε μεταγενέστερο στάδιο το καυστικό κάλιο (KOH). Αντίστοιχης φύσεως διαδικασία όμως ακολουθείται και στην περίπτωση των άλλων ουσιών. Στη συνέχεια η αποδεσμευμένη πλέον ουσία (για παράδειγμα το φυλλικό οξύ), μπορεί να συνδεθεί με ειδικά μικροσωματίδια που είναι επενδυμένα κατάλληλα ώστε να έχουν τη δυνατότητα σύνδεσής μαζί της (Folate Binding Protein). Ακολουθεί, τέλος, μια σειρά ενεργειών που οδηγούν στη δυνατότητα μέτρησης της χημειοφωταύγειας (σε RLUs: relative light units) μέσα από το ARCHITECT *i* System optics, που αποτελεί και την έμμεση ένδειξη της ποσότητας του φυλλικού οξέος στο αρχικό δείγμα. Στην ειδική περίπτωση που ο ποσοτικός προσδιορισμός αφορά το φυλλικό οξύ των ερυθροκυττάρων (όχι του ορού), απαιτείται επιπρόσθετα να είναι γνωστή και η τιμή του **αιματοκρίτη** ώστε κάνοντας τους κατάλληλους υπολογισμούς να προκύψει το επιθυμητό αποτέλεσμα.

Η δοκιμασία ποσοτικού προσδιορισμού της συνολικής **L-ομοκυστεΐνης** στον όρο ή στο πλάσμα (ARCHITECT Homocysteine assay) περιλαμβάνει, αρχικά, την αποδέσμευση την συνδεδεμένης ομοκυστεΐνης (οξειδωμένη μορφή του μορίου) με τη χρήση πάλι του DTT. Η διαδικασία αυτή απελευθερώνει την ομοκυστεΐνη, η οποία στη συνέχεια μετατρέπεται **S-αδενοσυλο-ομοκυστεΐνη** (SAH) με την δράση του ομώνυμου ενζύμου (r-SHA υδρολάση), διαδικασία που λαμβάνει χώρα σε περιβάλλον με αυξημένη διαθεσιμότητα της αδενοσίνης. Μέχρι αυτού του σταδίου λοιπόν, η ομοκυστεΐνη που περιλαμβάνονταν στο αρχικό δείγμα έχει μετατραπεί, στο μεγαλύτερο βαθμό, στην μορφή της SAH. Από εδώ και πέρα, η SAH λειτουργεί ανταγωνιστικά με

την SAC (S-αδενοσυλο-κυστεΐνη) ως προς τη δυνατότητα σύνδεσης εκάστης των δύο ουσιών με τα κατάλληλα **μονοκλωνικά αντισώματα**. Ακολουθούν κάποια στάδια εφαρμογής μεθόδων πλύσης και μαγνητικού διαχωρισμού του μίγματος που οδηγούν τελικά, όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω, στη δυνατότητα μέτρησης της χημειοφωταύγειας (σε RLUs: relative light units) μέσα από το ARCHITECT *i* System optics, που αποτελεί και την έμμεση ένδειξη της ποσότητας της ομοκυστεΐνης στο αρχικό δείγμα.

Από την κατασκευή τους, οι δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν για τον ποσοτικό προσδιορισμό των δεικτών ενδιαφέροντος της παρούσας έρευνας, θεωρούνται ευαίσθητες και προϋποθέτουν την ύπαρξη ποιοτικών βιολογικών δειγμάτων ώστε να προκύψουν τιμές που να χαρακτηρίζονται από αξιοπιστία και επαναληψιμότητα. Το γεγονός αυτό υπαγόρευσε την ανάγκη για την υιοθέτηση μιας αυστηρής (και ταυτόχρονα εξίσου κοπιαστικής) διαδικασίας που θα εξασφάλιζε την ποιοτική ακεραιότητα του βιολογικού δείγματος από το αίμα των συμμετεχόντων. Τα δείγματα εκείνα που υφίστανται οποιουδήποτε είδους σοβαρή αλλοίωση (π.χ. αυξημένη θερμοκρασία, αιμόλυση, επιμόλυνση κλπ) θεωρούνται μάλλον ακατάλληλα για την εκτέλεση των δοκιμασιών αυτών. Όπως θα συνέβαινε σε κάθε μελέτη, έτσι και στην παρούσα προέκυψε ένας μικρός αριθμός δειγμάτων που εντάσσονται σε αυτή την κατηγορία. Τα δείγματα αυτά εξαιρέθηκαν επιτυχώς, με τίμημα την απώλεια ισχύος (με τη στατιστική έννοια του όρου) της μελέτης, αλλά με προφανές όφελος σε ό,τι αφορά την αναβάθμιση της ποιότητας του υλικού και την αυξημένη αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Επιπρόσθετα, ένα μικρό ποσοστό των δειγμάτων ελήφθη από συμμετέχοντες που ανήκουν σε ειδικές κατηγορίες ασθενών στους οποίους χορηγείται αγωγή που αποδεδειγμένα αλληλεπιδρά με κάποιο από τα συστατικά των αντιδραστηρίων (στην περίπτωση της δοκιμασίας ομοκυστεΐνης: ουσίες όπως τα αντιπηκτική, η θρομβολυτική και η αντιεπιληπτική αγωγή – στην περίπτωση της δοκιμασίας φυλλικού οξέος: ουσίες όπως η μεθοτρεξάτη, η αμινοπτερίνη, το φολινικό οξύ). Είναι πιθανό αντίστοιχος επηρεασμός των αποτελεσμάτων να έχει συμβεί και στα λιγοστά δείγματα από άτομα που είχαν πραγματικά ακραίες παθολογικές τιμές φυσιολογικών δεικτών (λευκώματος, χολερυθρίνης, τριγλυκεριδίων κλπ). Το ποσοστό

αυτών των ατόμων είναι εξαιρετικά μικρό ώστε να θεωρείται εντελώς αναξιόλογο μέσα στο πληθυσμιακό δείγμα αυτής της μελέτης. Τέλος, υπάρχει πάντα και το θέμα που έχει να κάνει με τον υποδειγματικό (ή μη) χειρισμό των ίδιων των δειγμάτων από το προσωπικό των εργαστηρίων που διεξήγαγε τις αναλύσεις (π.χ. όρθια θέση σωληναρίων, σωστή ανακίνηση των δειγμάτων, προστασίας από φως, κατάλληλες θερμοκρασίες κλπ), παράγοντας που είναι σχεδόν μη τροποποιήσιμος και αδύνατο να ελεγχθεί.

Αποτελέσματα - Συμπεράσματα

ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ

Η μελέτη του επιπολασμού των νοσημάτων στο πληθυσμιακό δείγμα των ηλικιωμένων ατόμων παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον γιατί προσφέρει επιδημιολογικά δεδομένα συγκεντρωτικού χαρακτήρα κρίσιμης σημασίας σχετικά με τις παθήσεις από τις οποίες πάσχει ένας συγκεκριμένος γεωγραφικά οριοθετημένος πληθυσμός ατόμων, σε μια συγκεκριμένη χρονική περίοδο (χρονική «στιγμή» σύμφωνα με τον ορισμό του επιπολασμού). Η γνώση των πληροφοριών αυτών, από τα αρμόδια άτομα, επιτρέπει τη διαμόρφωση μιας ολοκληρωμένης άποψης για το επίπεδο υγείας του εν λόγω πληθυσμού και θέτει τις βάσεις για την υιοθέτηση συγκεκριμένων πολιτικών υγείας που είναι σωστά ιεραρχημένες και επομένως πιο πιθανό να αποδώσουν τα μέγιστα. Είναι σαφές ότι ο σχεδιασμός πολιτικών υγείας που έχουν διαμορφωθεί με βάση τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ενός πληθυσμού και που στοχεύουν στα κυριότερα αίτια νοσηρότητας – θνητότητας του πληθυσμού αυτού, εξυπηρετούν κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο τη διαφύλαξη και τη βελτίωση του επιπέδου υγείας των συγκεκριμένων ατόμων.

Η εκμείωση των πληροφοριών του επιπολασμού των νοσημάτων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του κοινωνικο-δημογραφικού ερωτηματολογίου κατόπιν προφορικής συνέντευξης του κάθε συμμετέχοντα ξεχωριστά. Το πληθυσμιακό δείγμα αναφοράς για την καταγραφή του επιπολασμού των νοσημάτων είναι μεγαλύτερο από αυτό των 517 ατόμων που συναίνεσαν στην παροχή βιολογικού δείγματος για τις ανάγκες της μελέτης. Είναι εύκολα αντιληπτό ότι, από την οπτική γωνία του συμμετέχοντα, η αποδοχή συμμετοχής για τη συνέντευξη (άρα και για τον επιπολασμό των νοσημάτων) είναι πολύ πιο εύκολη συγκριτικά με την αποδοχή διενέργειας μιας ιατρικής πράξης, όπως της αιμοληψίας. Όπως αναφέρθηκε στις προηγούμενες ενότητες, τα βασικά εργαλεία δειγματοληψίας αυτής της μελέτης ήταν δύο: οι συνεντεύξεις και οι αιμοληψίες. Η καταγραφή των διαφόρων νοσημάτων από τα οποία έπασχαν οι συμμετέχοντες προέκυψε κατόπιν αξιοποίησης εκείνων μόνο των πληροφοριών του εκτενούς ερωτηματολογίου που είχαν σχέση με τη νοσηρότητα από

διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Είναι πολύ σημαντικό να επισημανθεί ότι η συλλογή αυτών των δεδομένων βασίστηκε στην **προφορική δήλωση των ίδιων των συμμετεχόντων**. Το γεγονός αυτό είναι κρίσιμο για την κριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της παρούσας ενότητας. Σε αντίστοιχες έρευνες αποτύπωσης του επιπολασμού των νοσημάτων που πραγματοποιούνται για παράδειγμα εντός νοσοκομειακού περιβάλλοντος ή με βάση καταστάσεις από έγκριτες βάσεις δεδομένων, υπάρχει μια πληθώρα κλινικών, εργαστηριακών και απεικονιστικών ευρημάτων που επιτρέπει την τεκμηρίωση των διαγνώσεων και αποδεικνύει την παρουσία ή μη μιας συγκεκριμένης πάθησης σχεδόν άνευ αμφιβολίας. Στην περίπτωση αυτής της μελέτης όμως μια καταγραφή αυτού του τύπου (που είναι και η πιο αξιόπιστη) δεν ήταν, προφανώς, εφικτή εφόσον στηρίζονταν αποκλειστικά και μόνο σε προφορικές συνεντεύξεις που ελάμβαναν χώρα στο σπίτι του συμμετέχοντα και όχι εντός κάποιου οργανωμένου νοσηλευτικού ιδρύματος. Οι προφορικές διαβεβαιώσεις του πληθυσμού των ηλικιωμένων αποτελούν, επί της ουσίας, τη μοναδική δεξαμενή πληροφοριών για την καταγραφή του επιπολασμού των νοσημάτων, με προφανή μειονεκτήματα σε επίπεδο δυνατότητας διασταύρωσης των πληροφοριών. Σε αρκετές περιπτώσεις, η επιβεβαίωση της πάθησης ήταν εφικτή, κατά τρόπο έμμεσο, λόγω της φαρμακευτικής αγωγής που ελάμβαναν οι ηλικιωμένοι, λόγω της παρουσίας νοσημάτων οικογενούς χαρακτήρα ή ακόμα και λόγω πρόχειρης διαθεσιμότητας ιατρικών εγγράφων στο φάκελο του ασθενούς που τηρούσε ο ίδιος στην οικία του (με δική του πρωτοβουλία). Στη συντριπτική όμως πλειονότητα των περιπτώσεων, η καταγραφή των νοσημάτων στηρίχθηκε αποκλειστικά και μόνο στις απαντήσεις των συμμετεχόντων, είτε αυτές μπορούσαν να διασταυρωθούν είτε όχι.

Μια επιπρόσθετη παρατήρηση που είναι απολύτως σχετική με το ευαίσθητο θέμα με της παροχής των πληροφοριών από τους ίδιους τους ηλικιωμένους είναι το ζήτημα που έχει να κάνει με τη δυνατότητα καταγραφής της **ακριβούς διάγνωσης**. Είναι ευνόητο ότι, παρά την παρουσία ιατρού για τη διενέργεια των συνεντεύξεων, η καταγραφή της ακριβούς διάγνωσης δεν ήταν πάντοτε απολύτως εφικτή. Αυτό θα πρέπει να θεωρείται αναμενόμενο γιατί ο πληθυσμός των συμμετεχόντων δεν διαθέτει ιατρικές γνώσεις και επομένως δεν θα μπορούσε να είναι ικανός να παράσχει

πληροφορίες σε τέτοιο επίπεδο ακρίβειας που να θεωρείται αποδεκτό σε επίπεδο ιατρικής επιστήμης. Τέτοιες περιπτώσεις για παράδειγμα είναι η διαφοροδιάγνωση του γαστρικού από το δωδεκαδακτυλικό έλκος, της εκφυλιστικής οστεοαρθρίτιδας από τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας από άλλες παθήσεις των οφθαλμών, του ισχαιμικού από το αιμορραγικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο κ.ο.κ. Στις περιπτώσεις εκείνες που υπήρχαν γραπτά τεκμήρια (ιατρικά έγγραφα), αυτά πάντα αξιολογούνταν από τον ιατρό – συνεντευκτή και επομένως η καταγραφή της ακριβούς πάθησης ήταν επιτυχημένη. Σε πολλές περιπτώσεις όμως δεν υπήρχε κανένας απολύτως τρόπος να εξασφαλιστεί μεγαλύτερος βαθμός ακρίβειας για την «αναφερομένη από τον συμμετέχοντα» πάθηση. Η μοναδική διέξοδος για το σημαντικό αυτό μεθοδολογικό πρόβλημα ήταν η καταγραφή του νοσήματος με προσδιορισμό του πάσχοντος συστήματος και μόνο κατά τρόπο γενικό (για παράδειγμα «πάθηση νεφρών», αντί για «νεφρωσικό σύνδρομο» ή «πάθηση εντέρου» αντί για «εκκολπώματωση παχέος εντέρου»). Με δεδομένη την απουσία εναλλακτικής λύσης, η προσέγγιση αυτή, παρά το ότι δεν ικανοποιεί σε επίπεδο ιατρικής ακρίβειας ήταν τελικά η μοναδική διέξοδος για την ομαλή διεξαγωγή της μελέτης και η μόνη ρεαλιστική επιλογή για την εξυπηρέτηση των σκοπών αυτής.

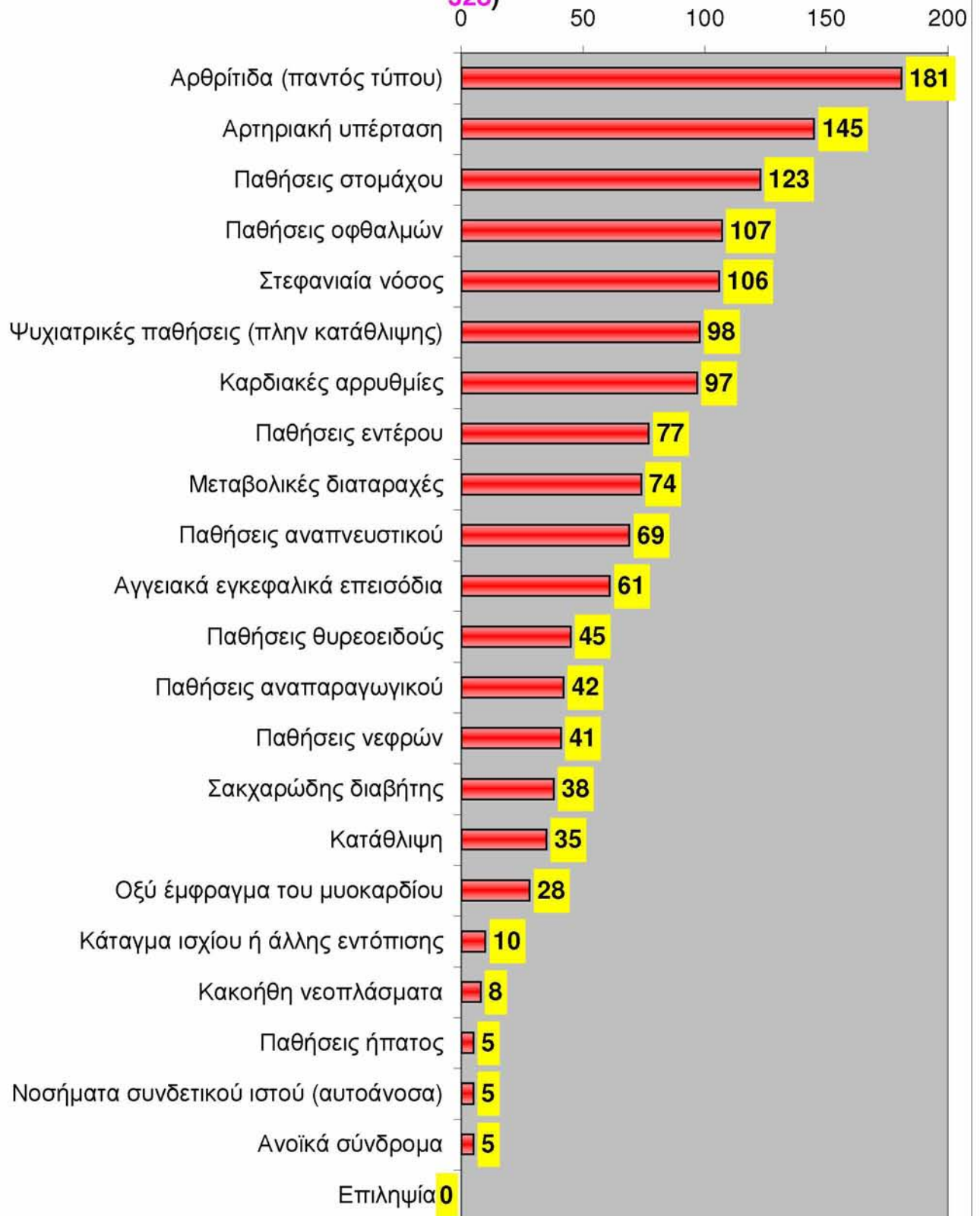
Από την επεξεργασία των απαντήσεων των συμμετεχόντων στις ερωτήσεις νοσηρότητας του κοινωνικο-δημογραφικού ερωτηματολογίου, προκύπτει ότι, σε φθίνουσα σειρά, οι πιο συχνές παθήσεις στον πληθυσμό είναι: η αρθρίτιδα, η αρτηριακή υπέρταση, οι παθήσεις του στομάχου, οι παθήσεις των οφθαλμών, η στεφανιαία νόσος, οι ψυχιατρικές παθήσεις (πλην κατάθλιψης), οι καρδιακές αρρυθμίες, οι παθήσεις του εντέρου, οι μεταβολικές διαταραχές, οι παθήσεις του αναπνευστικού, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, οι παθήσεις του θυρεοειδούς αδένος, οι παθήσεις του αναπαραγωγικού (προστάτης, γυναικολογικά κλπ), οι παθήσεις των νεφρών, ο σακχαρώδης διαβήτης, η κατάθλιψη, το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, το κάταγμα ισχίου ή άλλης εντόπισης, τα κακοήγη νεοπλάσματα, οι παθήσεις του ήπατος, τα νοσήματα του συνδετικού ιστού (αυτοάνοσα), τα ανοϊκά σύνδρομα και, τελευταία, η επιληψία. Η ταξινόμηση αυτή ισχύει για το σύνολο του πληθυσμιακού δείγματος και αφορά 562 άτομα και των δύο φύλων (234 άνδρες και 328 γυναίκες) για τα οποία

υπήρχαν διαθέσιμες πληροφορίες νοσηρότητας επί του συνολικού αριθμού των 760 ατόμων που προσεγγίστηκαν στα πλαίσια αυτής της μελέτης.

Στις πρώτες θέσεις στη σειρά κατάταξης των παθήσεων δεσπόζουν νοσήματα όπως η εκφυλιστική οστεοαρθρίτιδα, η αρτηριακή υπέρταση, ελκοπάθειες του δωδεκαδακτύλου και του στομάχου, γαστρίτιδα, πρεσβυωπία, καταρράκτης, και η στεφανιαία νόσος. Ακολουθεί ένα, μάλλον μη αναμενόμενο, μεγάλο ποσοστό ψυχιατρικών παθήσεων, το οποίο περιλαμβάνει κυρίως αγχώδεις διαταραχές και διαταραχές επέλευσης του ύπνου (λιγότερο σχιζοφρένεια). Στη συνέχεια ακολουθούν παθήσεις όπως κολπική μαρμαρυγή και λοιπές αρρυθμίες, δυσκοιλιότητα, αιμορροϊδοπάθεια, σπαστική κολίτιδα, εκκολπώματα παχέος εντέρου, μεταβολικές διαταραχές, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονικό εμφύσημα, άσθμα και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κυρίως ισχαιμικού τύπου. Η λίστα συνεχίζει με λιγότερο συχνές παθήσεις όπως τις θυρεοειδοπάθειες, τις παθήσεις του αναπαραγωγικού συστήματος (καλοήθης προστατική υπερπλασία, στυτική δυσλειτουργία, γυναικολογικές παθήσεις), τις νεφροπάθειες, το σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και την καταθλιπτική συνδρομή. Στο τέλος της κατάταξης βρίσκονται οι λιγότερο συχνές παθήσεις όπως το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, τα κατάγματα (κυρίως ισχίου, σπονδύλων και άκρων), ο καρκίνος οποιασδήποτε εντόπισης, οι ηπατοπάθειες, τα αυτοάνοσα νοσήματα (κυρίως ρευματοειδής αρθρίτιδα και συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος), τα ανοϊκά σύνδρομα (άνοια τύπου Alzheimer) και η επιληψία.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι παρά τη σχετική βεβαιότητα (όπως αυτή τεκμαίρεται από τα αντίστοιχα ιατρικά έγγραφα, από τη φαρμακευτική αγωγή και από ανεπίσημες αναφορές συγγενών των ηλικιωμένων συμμετεχόντων) περί υπάρξεως επιληψίας σε έναν πολύ μικρό αριθμό ασθενών, η πάθηση αυτή δεν αναφέρθηκε από τους ιδίους. Αυτός είναι και ο λόγος που η εν λόγω διάγνωση, παρά το ότι αντιστοιχεί σε μηδενική συχνότητα σύμφωνα με τα επίσημα δεδομένα που συγκεντρώθηκαν, παρ' ολ' αυτά εμφανίζεται στο γράφημα. Η διαπίστωση αυτή υπενθυμίζει στον αναγνώστη τις εγγενείς αδυναμίες της μεθοδολογικής προσέγγισης που ακολουθήθηκε η οποία

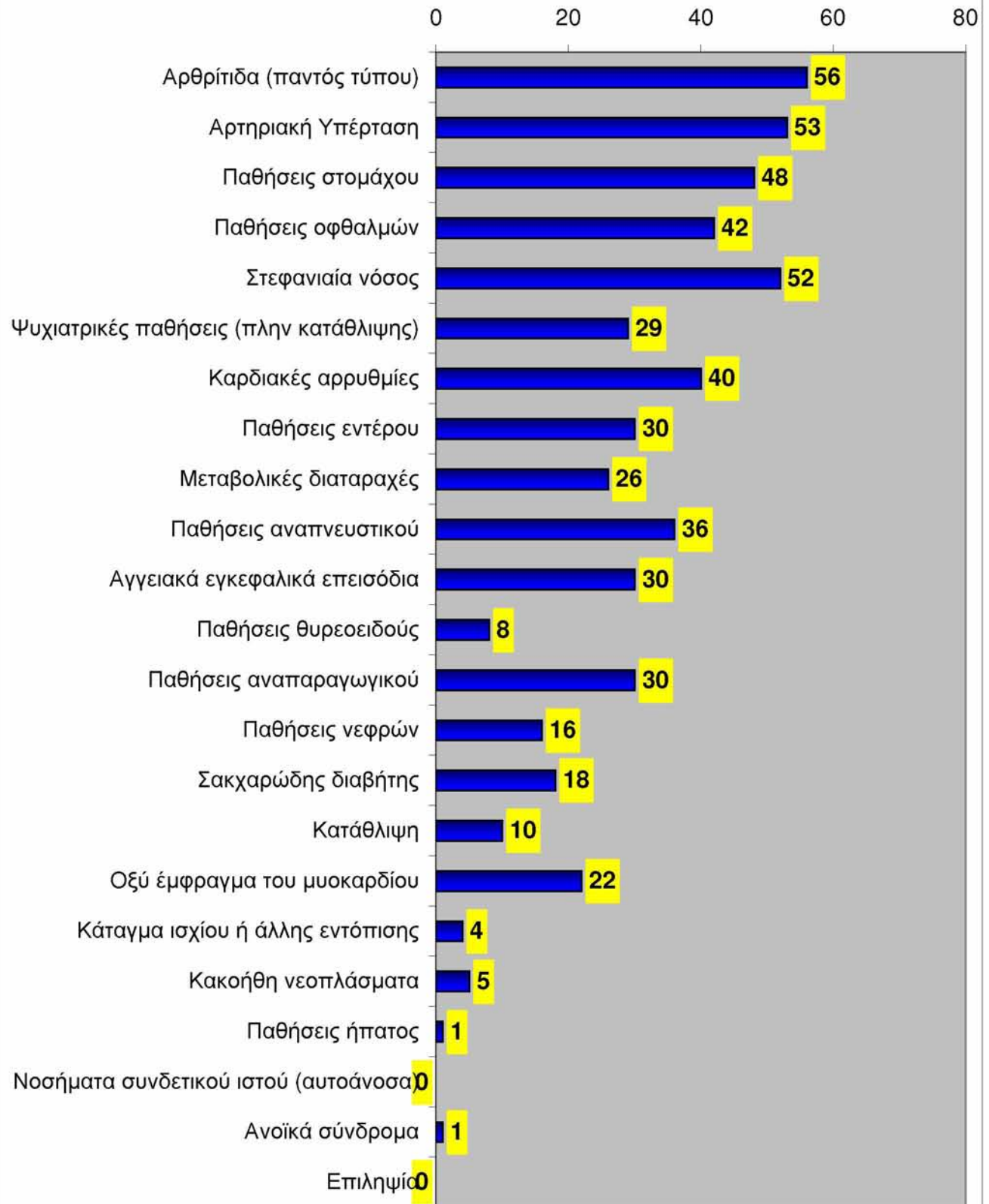
**Επιπολασμός νοσημάτων στο σύνολο των ατόμων του
πληθυσμιακού δείγματος για τα οποία υπήρχαν διαθέσιμες
πληροφορίες νοσηρότητας (N=562) (άνδρες: 234, γυναίκες:
328)**



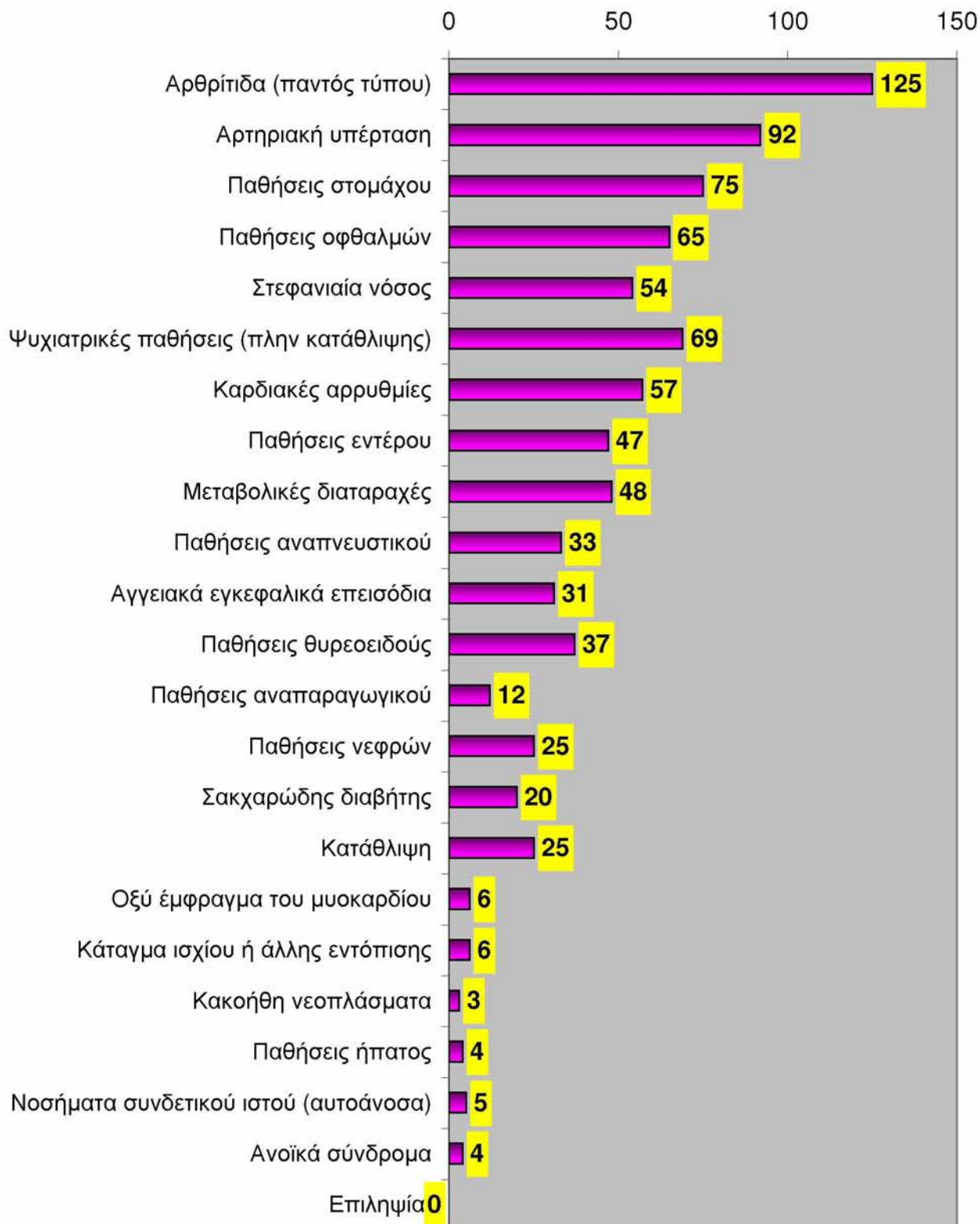
βασίζεται, κατά κύριο λόγο, στις δηλώσεις των ηλικιωμένων ατόμων. Αντίστοιχο φαινόμενο, είναι σχεδόν σίγουρο ότι υφίσταται και για τις περιπτώσεις ατόμων με καρκίνο. Είναι πολύ πιθανό να γίνεται υποεκτίμηση του πραγματικού αριθμού των ατόμων που υποφέρουν από κάποια κακοήγη εξεργασία λόγω του (εσφαλμένου) κοινωνικού στίγματος που ίσως προκύπτει από την παραδοχή αυτής της σοβαρής πάθησης. Εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι ο πληθυσμός είναι πιο πιθανό να οδηγηθεί στην παραδοχή μιας ψυχιατρικής διάγνωσης (π.χ. κατάθλιψης) παρά μιας πάθησης όπως του καρκίνου και της επιληψίας. Ειδικά για την περίπτωση της επιληψίας, σε δύο τουλάχιστον άτομα του υπό μελέτη πληθυσμού (δύο γυναίκες) είχε τεθεί πρόσφατα η διάγνωση κάποιου επιληπτικού συνδρόμου. Η πληροφορία αυτή επιβεβαιώθηκε, ανεπίσημα, και από τους συγγενείς των ατόμων αυτών. Παρά τη βεβαιότητα αυτή, τα ίδια τα άτομα ουδέποτε δήλωσαν στον συνεντευκτή την ύπαρξη της πάθησης αυτής.

Από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων κατά φύλο προκύπτει ότι, σε γενικές γραμμές, οι άνδρες και οι γυναίκες εμφανίζουν σημαντικές ομοιότητες ως προς την αδρή μόνο κατάταξη των παθήσεων αναφορικά με τον επιπολασμό, υπάρχουν όμως και κάποιες ουσιώδεις διαφορές. Οι τέσσερις συχνότερες παθήσεις (ή ομάδες παθήσεων) της λίστας των ανδρών και των γυναικών είναι κοινές (1. αρθρίτιδα, 2. αρτηριακή υπέρταση, 3. παθήσεις στομάχου και 4. παθήσεις οφθαλμών). Από το σημείο αυτό και μετά όμως παρατηρούνται κάποιες διαφοροποιήσεις. Στους **άνδρες** υπερτερεί ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου, των παθήσεων του αναπνευστικού, των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων, των παθήσεων του αναπαραγωγικού, του σακχαρώδους διαβήτη τύπου II, του οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και των κακοήθων νεοπλασιών. Στις **γυναίκες** υπερτερεί ο επιπολασμός της αρθρίτιδας, της αρτηριακής υπέρτασης, των παθήσεων του στομάχου, των παθήσεων των οφθαλμών, των ψυχιατρικών παθήσεων (συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης), των καρδιακών αρρυθμιών, των παθήσεων του εντέρου, των μεταβολικών διαταραχών, των παθήσεων του θυρεοειδούς αδένος, των παθήσεων των νεφρών, των καταγμάτων, των παθήσεων του ήπατος, των αυτοάνοσων νοσημάτων και των ανοϊκών συνδρόμων. Ο διαχωρισμός αυτός είναι μόνο προσεγγιστικός αφού υπόκειται στην ελλιπή αναφορά (συνειδητά ή μη) των παθήσεων εκ μέρους των συμμετεχόντων.

**Επιπολασμός νοσημάτων στο σύνολο των ανδρών του
πληθυσμιακού δείγματος για τους οποίους υπήρχαν διαθέσιμες
πληροφορίες νοσηρότητας (N=234)**



Επιπολασμός νοσημάτων στο σύνολο των **γυναικών του
πληθυσμιακού δείγματος για τις οποίες υπήρχαν διαθέσιμες
πληροφορίες νοσηρότητας (N=328)**



Σε ό,τι αφορά γενικά τα **καρδιαγγειακά νοσήματα** και τις **παθήσεις του αναπνευστικού** η αυξημένη επιβάρυνση που υπάρχει στο **άρρεν** φύλο είναι ένα μάλλον αναμενόμενο εύρημα που βρίσκεται σε συμφωνία με επιδημιολογικά στοιχεία έγκριτων διεθνών βάσεων όπως του ΠΟΥ, της πρώην ΕΣΥΕ αλλά και άλλων συγκεντρωτικών καταγραφών. Κατ' αντιστοιχία, η επικράτηση κυρίως των **ψυχιατρικών παθήσεων** συμπεριλαμβανομένης της **κατάθλιψης**, των **θυρεοειδοπαθειών**, των **αυτοάνοσων νοσημάτων** είναι επίσης αναμενόμενη για τις **γυναίκες**, αφού είναι γνωστό ότι οι παθήσεις αυτές εμφανίζονται πιο συχνά στο γυναικείο φύλο. Για τις υπόλοιπες παθήσεις ή ομάδες παθήσεων (οφθαλμών, εντέρου, ήπατος, νεφρών, καρδιακών αρρυθμιών, αρτηριακής υπέρτασης, μεταβολικών διαταραχών, σακχαρώδους διαβήτη, καταγμάτων, άνοιας) προκύπτει μια πολύ ασθενής επικράτηση του γυναικείου φύλου, η οποία όμως είναι τόσο οριακή που θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα τυχαίας διακύμανσης. Υπάρχει πάντοτε η ισχυρή υποψία της εκλεκτικής απόκρυψης πληροφοριών ή ελλιπούς αναφοράς αποκλειστικά από τη μεριά των ανδρών, ενδεχόμενο που μάλλον θα πρέπει να θεωρείται αρκετά πιθανό για τα δεδομένα ενός πληθυσμού ηλικιωμένων ατόμων, χαμηλής μόρφωσης σε μια κλειστή κοινότητα ανθρώπων από αγροτική περιοχή.

Το ζήτημα της επιλεκτικής απόκρυψης ιατρικών πληροφοριών, το οποίο εμφανίστηκε σε λίγες περιπτώσεις σε αυτή την έρευνα, είναι ένα σημαντικό εύρημα και κρίνεται ως ιδιαίτερα ανησυχητικό αφού υπενθυμίζει στον αναγνώστη το έντονο κοινωνικό στίγμα που συνοδεύει ορισμένους ανθρώπους που έχουν την ατυχία να νοσούν από κάποιες συγκεκριμένες παθήσεις. Όταν ένας ώριμος, συνειδητοποιημένος άνθρωπος της τρίτης ηλικίας φτάνει στο σημείο να αποκρύψει ιατρικές πληροφορίες όχι από κάποιον άλλο «τυχαίο» άνθρωπο, αλλά στα πλαίσια μιας απόρρητης και ιδιωτικής συνέντευξης με έναν επιστήμονα – ιατρό (τον οποίο δηλώνει ότι εμπιστεύεται), αυτό αποτελεί ίσως μια έμμεση ένδειξη για το πόσο βαθιά βρίσκεται ριζωμένο αυτό το κοινωνικό στίγμα.

ΠΑΘΗΣΕΙΣ (Σημειώνεται η επικράτηση του φύλου μόνο στις περιπτώσεις στατιστικά σημαντικής διαφοράς)	Επιπολασμός στους άνδρες (N=234)	Επιπολασμός στις γυναίκες (N=328)	Τιμή κριτηρίου p-value
Αρθρίτιδα (παντός τύπου) ♀	23.9%	38.1%	P < 0.001
Αρτηριακή υπέρταση	22.6%	28.0%	P = 0.15
Παθήσεις στομάχου	20.5%	22.9%	P = 0.51
Παθήσεις οφθαλμών	17.9%	19.8%	P = 0.58
Στεφανιαία νόσος	22.2%	16.5%	P = 0.09
Ψυχιατρικές παθήσεις (πλην κατάθλιψης) ♀	12.4%	21.0%	P < 0.01
Καρδιακές αρρυθμίες	17.1%	17.4%	P = 0.93
Παθήσεις εντέρου	12.8%	14.3%	P = 0.61
Μεταβολικές διαταραχές	11.1%	14.6%	P = 0.22
Παθήσεις αναπνευστικού ♂	15.4%	10.1%	P = 0.06
Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια	12.8%	9.5%	P = 0.21
Παθήσεις θυρεοειδούς ♀	3.4%	11.3%	P < 0.001
Παθήσεις αναπαραγωγικού ♂	12.8%	3.7%	P < 0.00001
Παθήσεις νεφρών	6.8%	7.6%	P = 0.72
Σακχαρώδης διαβήτης	7.7%	6.1%	P = 0.46
Κατάθλιψη	4.3%	7.6%	P = 0.11
Οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ♂	9.4%	1.8%	P < 0.00001
Κάταγμα ισχίου ή άλλης εντόπισης	1.7%	1.8%	P = 0.92
Κακοήθη νεοπλάσματα	2.1%	0.9%	P = 0.23
Παθήσεις ήπατος	0.4%	1.2%	P = 0.32
Νοσήματα συνδετικού ιστού (αυτοάνοσα) ♀	0.0%	1.5%	P = 0.06
Ανοϊκά σύνδρομα	0.4%	1.2%	P = 0.32
Εpileψία	0.0%	0.0%	-

ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΕΣ ΟΡΜΟΝΕΣ

Η ορθή εκτίμηση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος προϋποθέτει, υποχρεωτικώς, τη διενέργεια μιας λεπτομερούς **κλινικής εξέτασης** του αδένος (και των λοιπών συστημάτων) καθώς και τη σχολαστική (χρονοβόρα) λήψη ενός πολύ καλού **ιστορικού** από τον ιατρό. Σε αυτούς τους δύο βασικούς διαγνωστικούς άξονες μπορεί να προστεθεί, σε δεύτερο χρόνο, η δυνατότητα της **εργαστηριακής** διερεύνησης της λειτουργίας του θυρεοειδούς, η οποία – μέσα από τον ακριβή ποσοτικό προσδιορισμό των ορμονών – προσφέρει πολύτιμες πληροφορίες γύρω από τη φύση της ακριβούς διαταραχής του αδένος (αν αυτή βέβαια υφίσταται) και επιβεβαιώνει ή απορρίπτει την αρχική κλινική υποψία περί της πιθανής διάγνωσης. Οποιαδήποτε απόπειρα να τεθεί η διάγνωση μόνο επί τη βάση των εργαστηριακών αποτελεσμάτων θα πρέπει να θεωρείται μια επισφαλής και λανθασμένη προσέγγιση για τον απλό λόγο ότι υπάρχουν περιπτώσεις που η εργαστηριακή εικόνα μπορεί να είναι κοινή σε περισσότερες από μια παθολογικές καταστάσεις και, επιπλέον, υπάρχει πάντοτε η πιθανότητα λανθασμένων αποτελεσμάτων είτε λόγω ανθρώπινου σφάλματος είτε λόγω τεχνικής αστοχίας. Ωστε το ισχυρότερο εχέγγυο που μπορεί να έχει ένας ιατρός για να οδηγηθεί, με το σωστό τρόπο, στη διάγνωση είναι η αντικειμενική και κριτική συνεκτίμηση των δεδομένων που προκύπτουν από το συνδυασμό της κλινικής εξέτασης, του ιστορικού και της εργαστηριακής εικόνας – και όχι μόνο από τα αποτελέσματα που δίνει το εργαστήριο.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες στις οποίες επικεντρώθηκε η παρούσα έρευνα είναι η **TSH**, η **total T4** και η **total T3**. Η συνεκτίμηση των τιμών αυτών των τριών ορμονών προσφέρει κάποιες περιορισμένες δυνατότητες ώστε να μπορεί να υπάρξει μια αδρή εκτίμηση της θυρεοειδικής λειτουργίας ενός άτομου μόνο σε εργαστηριακό επίπεδο. Στη συνήθη κλινική πρακτική ο εργαστηριακός έλεγχος του θυρεοειδούς αδένος δεν περιλαμβάνει τον έλεγχο του συνόλου των (δεκάδων) υπερ-εξειδικευμένων θυρεοειδικών δεικτών που υπάρχουν (εκτός αν υπάρχει ένδειξη για κάτι τέτοιο), αλλά περιορίζεται στον έλεγχο δύο ή τριών βασικών τιμών όπως της TSH και της T4 (free)[7]. Στην παρούσα μελέτη, για λόγους που έχουν να κάνουν με τη διαθεσιμότητα των αντιδραστηρίων, δεν υπολογίστηκαν τα (ίσως πιο χρήσιμα) ελεύθερα κλάσματα των

ορμονών, αλλά τα συνολικά. Ο ποσοτικός προσδιορισμός των επιπέδων total T3 και total T4 αποτέλεσε, ιστορικά, έναν χρήσιμο δείκτη για τον έλεγχο της θυρεοειδικής λειτουργίας και προσέφερε, παλαιότερα, ουσιαστική βοήθεια για τη διάγνωση του υποθυρεοειδισμού ή του υπερθυρεοειδισμού. Η εγγενής αδυναμία της μεθόδου υπολογισμού των συνολικών αποθεμάτων των ορμονών αυτών (αντί των ελευθέρων) είναι ότι τα επίπεδά τους επηρεάζονται από τα επίπεδα των πρωτεϊνών στο αίμα. Επομένως, ενδεχόμενη αυξημένη συγκέντρωση των πρωτεϊνών συνεπάγεται και αυξημένη δέσμευση των θυρεοειδικών ορμονών από τις κυκλοφορούσες αυτές πρωτεΐνες και αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε υποεκτίμηση της αληθινής στάθμης των επιπέδων της δραστικής μορφής των ορμονών. Γι' αυτό το λόγο, σε κλινικό επίπεδο, προτιμάται η χρήση των ελευθέρων κλασμάτων των ορμονών.

TSH

Επί του συνόλου των 517 συμμετεχόντων αυτής της μελέτης (δηλαδή άτομα για τα οποία προέκυψε τελικά αξιοποιήσιμο δείγμα αίματος) έλαβαν χώρα 511 μετρήσεις της ορμόνης TSH. Οι τιμές της TSH ταξινομήθηκαν σε τρεις αμοιβαίως αποκλειόμενες κατηγορίες με βάση το χαρακτηρισμό τους ως: α) κατώτερων του φυσιολογικού, β)

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TSH κατά φύλο και στο σύνολο για το σύνολο του δείγματος, ανεξαρτήτως ηλικίας p=0.87				
> 60 ετών				
	TSH<0.49	0.49≤TSH≤4.67	TSH>4.67	Σύνολο
Ανδρες	26	178	7	211
Γυναίκες	40	252	8	300
Σύνολο	66	430	15	511
Οι μετρήσεις της TSH έγιναν με ακρίβεια 3 δεκαδικών ψηφίων π.χ. 0.354				

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TSH κατά φύλο και στο σύνολο για το σύνολο του δείγματος, ανεξαρτήτως ηλικίας				
> 60 ετών				
	TSH<0.49	0.49≤TSH≤4.67	TSH>4.67	Σύνολο
Ανδρες	12,3%	84,4%	3,3%	100%
Γυναίκες	13,3%	84,0%	2,7%	100%
Σύνολο	12,9%	84,1%	2,9%	100%
Ποσοστά αναχθέντα επί του συνόλου των ατόμων του ίδιου φύλου				

ο παράγοντας της ηλικίας, βρέθηκε ότι το 84.1% των ατόμων παρουσίαζε τιμές TSH που

εντός των φυσιολογικών ορίων και γ) ανώτερων του φυσιολογικού. Σε αυτό το υποσύνολο των 511 ηλικιωμένων ατόμων, στο οποίο πρέπει να επισημανθεί ότι δεν συνεκτιμάται

θεωρούνται φυσιολογικές, ενώ το υπόλοιπο **15.9%** κινούνταν σαφώς εκτός των φυσιολογικών ορίων, με τη συντριπτική πλειονότητα των παθολογικών αυτών τιμών να τοποθετούνται σε επίπεδα χαμηλότερα από το φυσιολογικό. Σε ό,τι αφορά το ρόλο του φύλου, προκύπτει ότι η ελάχιστη διαφορά που υπάρχει μεταξύ των τιμών TSH των ανδρών και των γυναικών σε αυτές τις τρεις κατηγορίες τιμών είναι στατιστικώς μη σημαντική ($p=0.87$), υπολογιζόμενη με βάση την χ^2 κατανομή.

Εξειδικεύοντας τη στατιστική επεξεργασία των τιμών της TSH αποκλειστικά στην ηλικιακή ομάδα των **60-69 ετών**, προκύπτει ότι επί του υποσυνόλου των **161** διαθέσιμων μετρήσεων σε ηλικιωμένα άτομα αυτής της κατηγορίας, το **88.8%** των τιμών είναι φυσιολογικές και το υπόλοιπο **11.2%** παθολογικές. Όπως συμβαίνει και στο σύνολο του

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TSH κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών p=0.91				
60-69 ετών				
	TSH<0.49	0.49≤TSH≤4.67	TSH>4.67	Σύνολο
Ανδρες	6	49	1	56
Γυναίκες	9	94	2	105
Σύνολο	15	143	3	161

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TSH κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών				
60-69 ετών				
	TSH<0.49	0.49≤TSH≤4.67	TSH>4.67	Σύνολο
Ανδρες	10,7%	87,5%	1,8%	100%
Γυναίκες	8,6%	89,5%	1,9%	100%
Σύνολο	9,3%	88,8%	1,9%	100%

δείγματος, έτσι και σε αυτή τη μεμονωμένη ηλικιακή κατηγορία, οι παθολογικές τιμές έχουν την εμφανή τάση να εμφανίζονται στη κατηγορία των τιμών που είναι

χαμηλότερες του φυσιολογικού. Στην ηλικιακή ομάδα των 60-69 ετών, συνεχίζει επίσης να ισχύει ο «κανόνας» που θέλει το ρόλο του φύλου να είναι στατιστικώς ασήμαντος ($p=0.91$). Ο τρόπος που κατανέμονται οι τιμές στις τρεις αυτές κατηγορίες στους άνδρες και ο τρόπος που γίνεται η αντίστοιχη κατανομή των τιμών στις γυναίκες είναι σχεδόν πανομοιότυπος, δημιουργώντας μια ελαφρώς θετικά ασύμμετρη κωδωνοειδή καμπύλη Gauss, λόγω της επικράτησης των χαμηλών παθολογικών τιμών.

Στην ηλικιακή ομάδα των **70-79 ετών**, που είναι και η πλέον πολυπληθής του συνολικού δείγματος καθώς αποτελεί σχεδόν το 50% αυτού, υπάρχουν **224** διαθέσιμες

μετρήσεις της TSH επί συνόλου 226 ηλικιωμένων ατόμων αυτής της ηλικιακής κατηγορίας. Το ποσοστό των φυσιολογικών τιμών της TSH σε αυτές τις ηλικίες, ανεξάρτητα από το φύλο, υπολογίζεται στο 81.3% και πρέπει να επισημανθεί ότι είναι

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TSH κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών $p=0.40$				
70-79 ετών				
	TSH<0.49	0.49≤TSH≤4.67	TSH>4.67	Σύνολο
Άνδρες	11	79	5	95
Γυναίκες	22	103	4	129
Σύνολο	33	182	9	224

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TSH κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών				
70-79 ετών				
	TSH<0.49	0.49≤TSH≤4.67	TSH>4.67	Σύνολο
Άνδρες	11,6%	83,2%	5,3%	100%
Γυναίκες	17,1%	79,8%	3,1%	100%
Σύνολο	14,7%	81,3%	4,0%	100%

αισθητά χαμηλότερο από αυτό της αμέσως προηγούμενης ηλικιακής κατηγορίας (60-69) που είναι ίσο με 88.8%. Το εύρημα αυτό θα πρέπει να θεωρείται μάλλον αναμενόμενο, και

όχι αποτέλεσμα τυχαίας διακύμανσης, αφού είναι συμβατό με την μάλλον αυταπόδεικτη άποψη που θέλει την πιθανότητα εμφάνισης νοσημάτων φθοράς (επομένως και θυρεοειδοπαθειών) να είναι αυξημένη όσο μεγαλώνει η ηλικία ενός ατόμου (στο βαθμό που μπορεί βέβαια να πιθανολογηθεί η παρουσία θυρεοειδοπάθειας μόνο από την τιμή της TSH). Το ποσοστό των τιμών της ορμόνης που χαρακτηρίζονται ως παθολογικές σε αυτή την ηλικιακή κατηγορία είναι ίσο με 18.7% και είναι σαφώς αυξημένο σε σχέση με το αντίστοιχο ποσοστό στις μικρότερες ηλικίες. Επιπρόσθετα, το ποσοστό των γυναικών που κατατάσσονται στη κατηγορία των χαμηλών τιμών TSH φαίνεται να διαφοροποιείται ελαφρώς από το αντίστοιχο ποσοστό των ανδρών της ίδιας κατηγορίας (17.1% στις γυναίκες έναντι 11.6% στους άνδρες), αλλά η έκταση αυτής της διαφοράς ανάμεσα στα δύο φύλα δεν θεωρείται αρκετά ισχυρή με αποτέλεσμα τελικά ο ρόλος του φύλου να συνεχίζει να παραμένει στατιστικώς μη σημαντικός ($p=0.40$) και σε αυτή την ηλικιακή κατηγορία.

Εστιάζοντας τη στατιστική ανάλυση στη γηραιότερη ηλικιακή υποομάδα του δείγματος (N=126), που περιλαμβάνει αποκλειστικά ηλικιωμένους άνω των 80 ετών,

διαπιστώνουμε μια εικόνα αντίστοιχη με αυτή της προηγούμενης ηλικιακής κατηγορίας. Το ποσοστά των φυσιολογικών τιμών της TSH είναι απολύτως ίσο για τους άνδρες και τις γυναίκες (83.3%) ενώ το αντίστοιχο ποσοστό των παθολογικών τιμών TSH και για τα δύο φύλα (οριζόμενο ως το άθροισμα των χαμηλότερων και των υψηλότερων του φυσιολογικού τιμών) προσδιορίζεται στο 16.7%. Θα περίμενε κάποιος να προκύψουν ακόμα χαμηλότερα ποσοστά φυσιολογικών τιμών TSH (και ακόμα πιο αυξημένα ποσοστά παθολογικών τιμών TSH) στις μεγάλες αυτές ηλικίες. Κάτι τέτοιο δεν παρατηρείται και πιθανώς έχει να κάνει με την αυξημένη πιθανότητα υποβολής ενός ατόμου σε φαρμακευτική υποκατάσταση όσο αυξάνει η ηλικία του. Η εξωγενής

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TSH κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 80+ ετών $p=0.87$				
80+ ετών				
	TSH<0.49	0.49≤TSH≤4.67	TSH>4.67	Σύνολο
Ανδρες	9	50	1	60
Γυναίκες	9	55	2	66
Σύνολο	18	105	3	126

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TSH κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 80+ ετών				
80+ ετών				
	TSH<0.49	0.49≤TSH≤4.67	TSH>4.67	Σύνολο
Ανδρες	15,0%	83,3%	1,7%	100%
Γυναίκες	13,6%	83,3%	3,0%	100%
Σύνολο	14,3%	83,3%	2,4%	100%

χορήγηση
θυρεοειδικών
ορμονών (T4, T3),
μέσω του
μηχανισμού της
ανασταλτικής
παλίνδρομης
τροφοδότησης
ίσως λειτουργεί
κατά τρόπο
σταθεροποιητικό
στη διαμόρφωση,

γενικά, φυσιολογικών τιμών των θυρεοειδικών ορμονών. Στην κατηγορία των 80+ ετών, όπως συμβαίνει και στις δύο προηγούμενες ηλικιακές κατηγορίες, δεν παρατηρείται κάποια σημαντική διαφοροποίηση ανάμεσα στα δύο φύλα σε ότι αφορά την κατανομή των τιμών της TSH στις τρεις ομάδες ($p=0.87$), παρά την παρουσία μιας μικρής υπεροχής των ανδρών στη χαμηλή κατηγορία τιμών TSH και την υπεροχή των γυναικών στην υψηλή κατηγορία τιμών TSH. Το μέγεθος του δείγματος αυτής της μελέτης όμως θεωρείται ανεπαρκές για την ανάδειξη μιας διαφοράς αυτού του τύπου (αν αυτή πραγματικά υφίσταται) ανάμεσα στα δύο φύλα.

TOTAL T4

Το πλήθος των διαθέσιμων μετρήσεων της TT4 στο σύνολο των 517 συμμετεχόντων (λαμβάνοντας υπόψιν μόνο τις περιπτώσεις εκείνες που είχαν αξιοποιήσιμο βιολογικό δείγμα) είναι ίσο με **513**. Οι τιμές της TT4, όπως έγινε και με την TSH, ταξινομήθηκαν στις ίδιες αμοιβαίως αποκλειόμενες κατηγορίες με βάση το χαρακτηρισμό τους ως: α) κατώτερων του φυσιολογικού, β) εντός των φυσιολογικών ορίων και γ) ανώτερων του φυσιολογικού. Σε αυτό το υποσύνολο των 513 ηλικιωμένων

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TT4 κατά φύλο και στο σύνολο για το σύνολο του δείγματος, ανεξαρτήτως ηλικίας p=0.08				
> 60 ΕΤΩΝ				
	TT4<4.50	4.50≤TT4≤12.00	TT4>12.00	Σύνολο
Ανδρες	3	207	3	213
Γυναίκες	0	292	8	300
Σύνολο	3	499	11	513
Οι μετρήσεις της TT4 έγιναν με ακρίβεια 2 δεκαδικών ψηφίων π.χ. 6.37				
Επισημαίνεται ότι οι μετρήσεις αφορούν την total T4, όχι την free T4				

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TT4 κατά φύλο και στο σύνολο για το σύνολο του δείγματος, ανεξαρτήτως ηλικίας				
> 60 ΕΤΩΝ				
	TT4<4.50	4.50≤TT4≤12.00	TT4>12.00	Σύνολο
Ανδρες	1,4%	97,2%	1,4%	100%
Γυναίκες	0,0%	97,3%	2,7%	100%
Σύνολο	0,6%	97,3%	2,1%	100%
Ποσοστά αναχθέντα επί του συνόλου των ατόμων του ίδιου φύλου				

και χωρίς να λαμβάνεται υπ' όψιν στο μοντέλο ο παράγοντας της ηλικίας, βρέθηκε ότι στο συντριπτικά μεγάλο ποσοστό του **97.3%** των ατόμων, η TT4 ήταν εντός του εύρους των φυσιολογικών ορίων. Μόνο το **2.7%** του δείγματος εμφάνιζε παθολογικές τιμές TT4. Στις γυναίκες μάλιστα, όλες αυτές οι παθολογικές τιμές ήταν μεγαλύτερες του φυσιολογικού (δεν παρατηρήθηκε ούτε μία χαμηλή τιμή της TT4), ενώ στους άνδρες οι παθολογικές τιμές της TT4 επιμερίζονται ισόποσα στη χαμηλή και στη υψηλή κατηγορία τιμών της TT4. Παρά την ύπαρξη αυτή της σημαντικής διαφοράς στις παθολογικές τιμές μεταξύ των ανδρών και των γυναικών, ο ρόλος του φύλου συνολικά παραμένει μη στατιστικά σημαντικός (**p=0.08**).

και χωρίς να λαμβάνεται υπ' όψιν στο μοντέλο ο παράγοντας της ηλικίας, βρέθηκε ότι στο συντριπτικά μεγάλο ποσοστό του **97.3%** των ατόμων, η TT4 ήταν εντός του

Απομονώνοντας το μοντέλο αποκλειστικά στην ηλικιακή ομάδα των **60-69 ετών**, προκύπτει ότι επί του υποσυνόλου των **162** διαθέσιμων μετρήσεων TT4 σε ηλικιωμένα

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TT4 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών p=0.09				
60-69 ετών				
	TT4<4.50	4.50≤TT4≤12.00	TT4>12.00	Σύνολο
Άνδρες	0	57	0	57
Γυναίκες	0	100	5	105
Σύνολο	0	157	5	162

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TT4 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών				
60-69 ετών				
	TT4<4.50	4.50≤TT4≤12.00	TT4>12.00	Σύνολο
Άνδρες	0,0%	100,0%	0,0%	100%
Γυναίκες	0,0%	95,2%	4,8%	100%
Σύνολο	0,0%	96,9%	3,1%	100%

άτομα αυτής της κατηγορίας, το **96.9%** των τιμών είναι φυσιολογικές και το υπόλοιπο **3.1%** παθολογικές. Είναι χαρακτηριστικό

ότι σε αυτή την ηλικιακή ομάδα το 100% των ανδρών εμφανίζει φυσιολογικές τιμές ενώ οι λίγες παθολογικές τιμές αφορούν αποκλειστικά το γυναικείο φύλο και τοποθετούνται μάλιστα μόνο στην υψηλή κατηγορία τιμών της TT4. Ο υπολογισμός της στατιστικής σημαντικότητας για τον πιθανό ρόλο του φύλου σε αυτή την υποομάδα συμμετεχόντων (λαμβάνοντας υπ' όψιν για τη διενέργεια της δοκιμασία μόνο τις κατηγορίες που δεν έχουν μηδενικές τιμές) δίνει τιμή του κριτηρίου **p=0.09**, και είναι απλώς ενδεικτική για την παρουσία διαφοράς μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Στην ηλικιακή ομάδα των **70-79 ετών**, υπάρχουν **224** διαθέσιμες μετρήσεις της

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TT4 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών p=0.23				
70-79 ετών				
	TT4<4.50	4.50≤TT4≤12.00	TT4>12.00	Σύνολο
Άνδρες	2	90	3	95
Γυναίκες	0	126	3	129
Σύνολο	2	216	6	224

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TT4 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών				
70-79 ετών				
	TT4<4.50	4.50≤TT4≤12.00	TT4>12.00	Σύνολο
Άνδρες	2,1%	94,7%	3,2%	100%
Γυναίκες	0,0%	97,7%	2,3%	100%
Σύνολο	0,9%	96,4%	2,7%	100%

TT4 επί συνόλου **226** ηλικιωμένων ατόμων αυτής της μεγάλης ηλικιακής κατηγορίας. Το ποσοστό των φυσιολογικών τιμών της TT4

σε αυτές τις ηλικίες, ανεξάρτητα από το φύλο, υπολογίζεται στο εμφατικό **96.4%** και κυμαίνεται στα ίδια επίπεδα με το ποσοστό φυσιολογικών τιμών της νεότερης ηλικιακής ομάδας (60-69 ετών). Σε αντίθεση με την περίπτωση της TSH, που παρουσίαζε κάποια μικρή τάση απορρύθμισης με την άνοδο της ηλικίας, το φαινόμενο αυτό δεν φαίνεται να είναι υπαρκτό στην περίπτωση της TT4 αφού, όπως φαίνεται από τους πίνακες, τα ποσοστά φυσιολογικών τιμών TT4 είναι σταθερά άνω του 95%, ανεξαρτήτως φύλου και σε οποιαδήποτε ηλικία. Το ποσοστό του **3.6%** των παθολογικών τιμών της TT4 στην ηλικιακή ομάδα των 70-79 ετών διαμορφώνεται από μόλις 8 μετρήσεις (5 στους άνδρες, 3 στις γυναίκες), και είναι σχεδόν στα ίδια επίπεδα με την προηγούμενη ηλικιακή κατηγορία των 60-69 ετών. Ο ρόλος του φύλου, όπως αναμένεται άλλωστε και από την «απλή» αξιολόγηση της διαφοράς των αριθμών που προκύπτουν στον πίνακα, δεν είναι στατιστικά σημαντικός ($p=0.23$).

Στην τελευταία ηλικιακή ομάδα (άνω των 80 ετών) υπάρχουν **127** διαθέσιμες μετρήσεις TT4. Η εικόνα δεν διαφοροποιείται ούτε κατ' ελάχιστον σε σχέση με τις δύο προηγούμενες ηλικιακές κατηγορίες. Το ποσοστό των συμμετεχόντων με φυσιολογικές

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TT4 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 80+ ετών p=0.30				
80+ ετών				
	TT4<4.50	4.50≤TT4≤12.00	TT4>12.00	Σύνολο
Ανδρες	1	60	0	61
Γυναίκες	0	66	0	66
Σύνολο	1	126	0	127

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TT4 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 80+ ετών				
80+ ετών				
	TT4<4.50	4.50≤TT4≤12.00	TT4>12.00	Σύνολο
Ανδρες	1,6%	98,4%	0,0%	100%
Γυναίκες	0,0%	100,0%	0,0%	100%
Σύνολο	0,8%	99,2%	0,0%	100%

τιμές TT4 στην γηραιά ηλικιακή ομάδα αγγίζει το **99.2%** και η μοναδική απόκλιση από το φυσιολογικό προκύπτει στην περίπτωση μιας μέτρηση σε

άνδρα συμμετέχοντα 95 ετών, που είναι ελαφρώς κατώτερη του φυσιολογικού (τιμή TT4 στο εν λόγω δείγμα ίση με 3.37, με ελάχιστο θεωρούμενο φυσιολογικό το 4.50). Η διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα σε ό,τι αφορά τα ποσοστά των φυσιολογικών και παθολογικών τιμών TT4 είναι μη στατιστικά σημαντική ($p=0.30$).

TOTAL T3

Επί του συνόλου των 517 συμμετεχόντων προέκυψαν **481** αξιοποιήσιμα βιολογικά δείγματα στα οποία διενεργήθηκε ποσοτικός προσδιορισμός των επιπέδων της TT3. Σε έναν αριθμό 36 δειγμάτων (αριθμός μεγαλύτερος συγκριτικά με την TSH και την TT4) δεν πραγματοποιήθηκαν οι μετρήσεις αυτές. Κάποια από αυτά τα 36 δείγματα αίματος κρίθηκαν ακατάλληλα ή χάθηκαν κατά τη διάρκεια της έρευνας. Για σκοπούς όμως υπεράσπισης της εγκυρότητας αυτής της επιστημονικής έρευνας, θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι η διαχείριση των περιορισμένων πόρων πάσης φύσεως (χρόνου, χώρου, χρημάτων κλπ.) γύρω από αυτή τη μακροχρόνια μελέτη, υπαγόρευσε μια «άτυπη» εστίαση των προτεραιοτήτων στην TSH και την T4 (που είναι και οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι δείκτες στην κλινική πράξη) γεγονός που, κατά κάποιον τρόπο, έθεσε την T3 σε δεύτερη μοίρα με αποτέλεσμα τη μη διαθεσιμότητα περισσότερων αποτελεσμάτων για αυτή την ορμόνη σε σύγκριση με τις υπόλοιπες. Η ορμόνη TT3, κατά κανόνα, δεν χρησιμοποιείται ως εργαστηριακή μέτρηση πρώτης γραμμής (τουλάχιστον από τον μη-ειδικό ιατρό) παρά μόνο σε περιπτώσεις που

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TT3 κατά φύλο και στο σύνολο για το σύνολο του δείγματος, ανεξαρτήτως ηλικίας p=0.16				
> 60 ετών				
	TT3<0.79	0.79≤TT3≤1.49	TT3>1.49	Σύνολο
Ανδρες	36	140	27	203
Γυναίκες	35	213	30	278
Σύνολο	71	353	57	481
Οι μετρήσεις της TT3 έγιναν με ακρίβεια 2 δεκαδικών ψηφίων, π.χ. 1.35				
Επισημαίνεται ότι οι μετρήσεις αφορούν την total T3, όχι την free T3				

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TT3 κατά φύλο και στο σύνολο για το σύνολο του δείγματος, ανεξαρτήτως ηλικίας				
> 60 ετών				
	TT3<0.79	0.79≤TT3≤1.49	TT3>1.49	Σύνολο
Ανδρες	17,7%	69,0%	13,3%	100%
Γυναίκες	12,6%	76,6%	10,8%	100%
Σύνολο	14,8%	73,4%	11,9%	100%
Ποσοστά αναχθέντα επί του συνόλου των ατόμων του ίδιου φύλου				

υπάρχει συγκεκριμένη ένδειξη για κάτι τέτοιο (υπολογισμός αναλογίας T3/T4, έλεγχος περίσσειας T3 σε περίπτωση χορήγησης αντιθυρεοειδικών φαρμάκων,

θυρεοτοξίκωση κλπ). Όπως συνέβη και με τους λοιπούς θυρεοειδικούς δείκτες, οι τιμές της TT3 κατετάγησαν στις

ίδιες τρεις κατηγορίες: α) κατώτερες του φυσιολογικού, β) εντός των φυσιολογικών ορίων και γ) ανώτερες του φυσιολογικού. Σε σύγκριση με την TSH και την TT4, τα ποσοστά των φυσιολογικών τιμών της TT3, ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία, φαίνεται γενικώς να είναι πιο περιορισμένα. Στο σύνολο του δείγματος (που περιλαμβάνει άνδρες και γυναίκες όλων των ηλικιών) προκύπτει ότι ποσοστό των φυσιολογικών τιμών TT3 είναι 73.4% και των παθολογικών 26.6%. Το άρρεν φύλο φαίνεται να ευθύνεται σημαντικά για την ύπαρξη των παθολογικών τιμών TT3 γιατί παρά το ότι το πλήθος των ανδρών στο δείγμα είναι σχεδόν κατά 30% μικρότερο, παρ' ολ' αυτά εμφανίζει σχεδόν τον ίδιο αριθμό (σε απόλυτη τιμή) παθολογικών μετρήσεων με τις γυναίκες. Η διαφορά των δύο φύλων στις τιμές της TT3 όμως δεν είναι αρκετά ισχυρή ώστε να καταστεί στατιστικά σημαντική ($p=0.16$). Εξετάζοντας το κάθε φύλο χωριστά, διαπιστώνουμε ότι η πλειονότητα των παθολογικών τιμών είναι τοποθετημένη στη χαμηλή κατηγορία τιμών της TT3, η επικράτηση όμως αυτή είναι ασθενής.

Για την ηλικιακή ομάδα των 60-69 ετών χρησιμοποιήθηκαν 150 έγκυρες μετρήσεις της TT3 επί του συνόλου των 163 ατόμων αυτής της κατηγορίας. Το ποσοστό των φυσιολογικών τιμών της TT3 σε αυτή την ηλικιακή ομάδα των συμμετεχόντων υπολογίζεται στο 79.3% και είναι σχεδόν ίδιο στους άνδρες (77.8%) και στις γυναίκες

(80.2%). Το υπόλοιπο 20,7% των μετρήσεων θεωρούνται παθολογικές και κατανέμονται, αναλογικά, σχεδόν ισότιμα στα δύο φύλα ($p=0.85$). Ενώ

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TT3 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών $p=0.85$				
60-69 ετών				
	TT3<0.79	0.79≤TT3≤1.49	TT3>1.49	Σύνολο
Άνδρες	6	42	6	54
Γυναίκες	8	77	11	96
Σύνολο	14	119	17	150

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TT3 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών				
60-69 ετών				
	TT3<0.79	0.79≤TT3≤1.49	TT3>1.49	Σύνολο
Άνδρες	11,1%	77,8%	11,1%	100%
Γυναίκες	8,3%	80,2%	11,5%	100%
Σύνολο	9,3%	79,3%	11,3%	100%

στους άνδρες οι παθολογικές μετρήσεις επιμερίζονται ισότιμα τόσο στη χαμηλή όσο και στην υψηλή κατηγορία τιμών της TT3, στις γυναίκες παρατηρείται μια ασθενής επικράτηση της κατηγορίας των υψηλών τιμών της TT3 έναντι των χαμηλών (11.5%

έναντι 8.3%), η επικράτηση όμως αυτή δεν πρέπει να θεωρείται ασφαλής γιατί βασίζεται σε πολύ μικρό αριθμό παρατηρήσεων, και θα μπορούσε ίσως να αποτελεί αποτέλεσμα τυχαίας διακύμανσης. Επιχειρώντας μια σύγκριση ανάμεσα στην TT3 που παρουσιάζεται εδώ με την TT4 (που αναφέρθηκε σε προηγούμενη ενότητα) είναι ενδιαφέρον ότι την ίδια στιγμή που τα ποσοστά της TT4 είναι φυσιολογικά σε >95% των συμμετεχόντων (σε όλες τις ηλικίες και μάλιστα αυτό ισχύει και στις πολύ μεγάλες ηλικίες), στα ίδια ακριβώς άτομα τα ποσοστά των φυσιολογικών τιμών της TT3 εμφανίζονται αισθητά μειωμένα σε επίπεδο που φτάνει ακόμα και το 67.5% (ποσοστό φυσιολογικών μετρήσεων TT3 σε άτομα 80+ ετών).

Στην πολυπληθή ηλικιακή ομάδα των 70-79 ετών, προέκυψαν 211 διαθέσιμες μετρήσεις της TT3 επί συνόλου 226 ατόμων. Το ποσοστό των συμμετεχόντων που έχει φυσιολογικά επίπεδα TT3 ανέρχεται στο 72.5% και είναι ελαττωμένο σε σχέση με τα αντίστοιχο ποσοστό της νεότερης ηλικιακής ομάδας των 60-69 ετών (79.3%). Επιπλέον, στην ηλικιακή ομάδα των 70-79 ετών, το ποσοστό των ανδρών με φυσιολογικές τιμές TT3 υπολείπεται σημαντικά από αυτό των γυναικών (65.2% έναντι 78.2%) και άρα προκύπτει εύκολα το συμπέρασμα ότι οι παθολογικές τιμές της TT3 συναντώνται πιο συχνά στους άνδρες (σε ποσοστό 34.8% έναντι 21.8% στις γυναίκες). Στη συγκεκριμένη

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TT3 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών $p=0.10$				
70-79 ετών				
	TT3<0.79	0.79≤TT3≤1.49	TT3>1.49	Σύνολο
Ανδρες	16	60	16	92
Γυναίκες	11	93	15	119
Σύνολο	27	153	31	211

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TT3 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών				
70-79 ετών				
	TT3<0.79	0.79≤TT3≤1.49	TT3>1.49	Σύνολο
Ανδρες	17,4%	65,2%	17,4%	100%
Γυναίκες	9,2%	78,2%	12,6%	100%
Σύνολο	12,8%	72,5%	14,7%	100%

υποομάδα του δείγματος (TT3, 70-79 ετών) ο ρόλος του φύλου φαίνεται να είναι περισσότερο σημαντικός, σε σχέση με τις άλλες

υποομάδες, το εόρημα όμως αυτό είναι μόνο ενδεικτικό ενδεχόμενης στατιστικής σημαντικότητας ($p=0.10$). Τέλος, όπως ακριβώς συμβαίνει και στην περίπτωση

της TT4, στο άρρεν φύλο υπάρχει μια τάση εξισορρόπησης των παθολογικών τιμών της TT3 ανάμεσα στη χαμηλή και την υψηλή κατηγορία (ποσοστό ακριβώς ίσο με 17.4% στην κάθε κατηγορία), ενώ στο γυναικείο φύλο παρατηρείται – και πάλι – το φαινόμενο της ασθενούς επικράτησης των υψηλών τιμών (12.6% έναντι 9.2% των χαμηλών), έχοντας όμως πάντα δεδομένη την επιφύλαξη που προκύπτει από το μικρό αριθμό παρατηρήσεων του στατιστικού δείγματος της μελέτης. Σε αυτή την ηλικιακή υποομάδα των 211 ατόμων, το ποσοστό των ανδρών με χαμηλές τιμές TT3 (17.4%) είναι σχεδόν διπλάσιο από αυτό των γυναικών (9.2%).

Στην τελευταία ηλικιακή ομάδα, άνω των 80 ετών, υπάρχουν 120 διαθέσιμες μετρήσεις TT3 επί συνόλου 128 συμμετεχόντων που εντάχθηκαν σε αυτή την ηλικιακή κατηγορία. Το ποσοστό των φυσιολογικών τιμών ελαττώνεται ακόμα περισσότερο σε

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TT3 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 80+ ετών $p=0.88$				
80+ ετών				
	TT3<0.79	0.79≤TT3≤1.49	TT3>1.49	Σύνολο
Ανδρες	14	38	5	57
Γυναίκες	16	43	4	63
Σύνολο	30	81	9	120

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της TT3 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 80+ ετών				
80+ ετών				
	TT3<0.79	0.79≤TT3≤1.49	TT3>1.49	Σύνολο
Ανδρες	24,6%	66,7%	8,8%	100%
Γυναίκες	25,4%	68,3%	6,3%	100%
Σύνολο	25,0%	67,5%	7,5%	100%

αυτές τις μεγάλες ηλικίες (67.5%), σε σύγκριση με τα άτομα των μικρότερων ηλικιών, ενώ το ποσοστό των παθολογικών

τιμών αυξάνει στο επίπεδο του 32.5%. Από το σύνολο των θυρεοειδικών ορμονών που μελετήθηκαν σε αυτή την έρευνα, η TT3 είναι η μοναδική ορμόνη που εμφανίζει αυξημένη πιθανότητα να είναι παθολογική όσο αυξάνει η ηλικία (TT3₆₀₋₆₉: 20.7%, TT3₇₀₋₇₉: 27.5%, TT3₈₀₊: 32.5%). Το φαινόμενο αυτό δεν παρουσιάζεται ούτε στην περίπτωση των παθολογικών τιμών TT4 (TT4₆₀₋₆₉: 3.1%, TT4₇₀₋₇₉: 3.6%, TT4₈₀₊: 0.8%), ούτε στην περίπτωση των παθολογικών τιμών TSH (TSH₆₀₋₆₉: 11.2%, TSH₇₀₋₇₉: 18.7%, TSH₈₀₊: 16.6%). Επιπλέον, σε αντίθεση με τις μικρότερες ηλικίες στις οποίες υπάρχει μια σχετική ισοκατανομή των παθολογικών τιμών μεταξύ της χαμηλής και της υψηλής κατηγορίας, στα άτομα άνω των 80 ετών υπάρχει μια συντριπτική επικράτηση των χαμηλών τιμών

TT3 τόσο στους άνδρες (24.6% έναντι 8.8%), όσο και στις γυναίκες (25.4% έναντι 6.3%). Η θετικώς λοξή κωδωνοειδής κατανομή των τιμών στους άνδρες και στις γυναίκες άνω των 80 ετών είναι σχεδόν πανομοιότυπη στα δύο φύλα και ως εκ τούτου δεν προκύπτει ύπαρξη στατιστικής σημαντικότητας σε ό,τι αφορά το ρόλο του φύλου ($p=0.88$).

Σε όλες τις περιπτώσεις των θυρεοειδικών ορμονών που αναφέρθηκαν παραπάνω, δεν λαμβάνεται υπ' όψιν η κρίσιμη συγχυτική παράμετρος της λήψης φαρμάκων από τους συμμετέχοντες. Η κατανάλωση φαρμάκων στα πλαίσια μιας θεραπευτικής παρέμβασης (χορήγηση θυροξίνης στον υποθυρεοειδισμό, χορήγηση αντιθυρεοειδικών φαρμάκων στον υπερθυρεοειδισμό κοκ) είναι σίγουρο ότι ασκεί σημαντική επίδραση στα αποτελέσματα και θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπ' όψιν για την αντικειμενική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Ο βαθμός της επίδρασης αυτής προσδιορίζεται από την χημική υπόσταση του χορηγούμενου φαρμάκου (σε ποια κατηγορία ανήκει), από την ακριβή δοσολογία που έχει συνταγογραφηθεί, από τη συμμόρφωση του ασθενούς στην αγωγή, από την ύπαρξη τυχόν αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα, από τη διενέργεια επεμβάσεων (ολική ή μη θυρεοειδεκτομή) και, γενικά, από πλείστους άλλους επίκτητους ή περιβαλλοντικούς παράγοντες που επηρεάζουν άμεσα ή έμμεσα τη θυρεοειδική φυσιολογία. Παρά την πολύπλοκη και ταυτόχρονη επίδραση των δεκάδων αυτών παραγόντων, από τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας προκύπτει ότι – με δεδομένη τη σύνθετη συνδυασμένη δράση όλων αυτών των παραγόντων – τελικά επιτυγχάνεται ένας πολύ καλός έλεγχος της ρύθμισης του θυρεοειδούς στον εν λόγω πληθυσμό. Τα ποσοστά των φυσιολογικών τιμών TSH, TT3, TT4 που προέκυψαν είναι φυσιολογικά για σχεδόν 4 στους 5 ηλικιωμένους, ανεξαρτήτως φύλου και ηλικίας.

Τέλος, η υιοθέτηση των συγκεκριμένων κατώτερων και ανώτερων ορίων (cut-off points) για τον προσδιορισμό του εύρους των φυσιολογικών τιμών για τον κάθε θυρεοειδικό δείκτη δεν είναι αυθαίρετη, αλλά είναι πλήρως προσαρμοσμένη στους ιδιαίτερους επιδημιολογικούς χαρακτήρες του πληθυσμού μελέτης, πρακτική που θεωρείται καθ' όλα αποδεκτή και επιστημονικώς έγκυρη. Όπως συμβαίνει και στην περίπτωση πολλών άλλων εργαστηριακών δεικτών άλλωστε, το εύρος των

φυσιολογικών τιμών διαμορφώνεται από τη συγκεντρωτική επεξεργασία των μετρήσεων του πληθυσμού αναφοράς στον οποίο υπάγεται το κάθε εργαστήριο. Ακόμα όμως κι αν επιχειρούσε κάποιος να μετατοπίσει ελαφρώς τα φυσιολογικά όρια είτε προς τα πάνω, είτε προς τα κάτω (π.χ. να θεωρήσει ως κατώτερη φυσιολογική τιμή της TSH την τιμή 0.45 αντί της τιμής 0.49 που χρησιμοποιήθηκε στην επεξεργασία αυτής της διπλωματικής εργασίας), δεν φαντάζει πιθανό να προκύψει αλλαγή τόσο μεγάλη ώστε να επηρεάσει τον πυρήνα των αποτελεσμάτων.

BITAMINΗ B12 – ACTIVE B12

Η βιταμίνη B12, μαζί με το φυλλικό οξύ (βιταμίνη B9) και την ομοκυστεΐνη, συμμετέχουν σε βιοχημικά μονοπάτια που γειτνιάζουν μεταξύ τους και αλληλεπιδρούν σε πολύ σημαντικό βαθμό. Ο μεγάλος βαθμός επικάλυψης των αντιδράσεων στις οποίες συμμετέχουν οι εν λόγω ουσίες δημιουργεί ένα σύνθετο πλαίσιο μέσα στο οποίο τα επίπεδα της μίας ουσίας μπορούν να επηρεάζουν άμεσα τα επίπεδα μιας εκ των υπολοίπων[42]. Η διαπίστωση αυτή επιβάλλει την ταυτόχρονη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των τριών αυτών ουσιών και όχι τη μεμονωμένη μελέτη της κάθε ουσίας ξεχωριστά, τουλάχιστον στα πλαίσια ολοκληρωμένης αξιολόγησης των αποτελεσμάτων αυτής της μελέτης. Σε αντίθεση με τις θυρεοειδικές ορμόνες που είναι φυσιολογικά χημικά παράγωγα ενός αδένου του ανθρώπινου οργανισμού που υπάρχει *defacto*, η βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ – ως βιταμίνες – δεν μπορούν να παραχθούν πρωτογενώς από τον ανθρώπινο οργανισμό και επομένως η ρύθμιση των επιπέδων τους δεν είναι τόσο ευέλικτη όσο συμβαίνει με τις θυρεοειδικές ορμόνες. Και επειδή η διαμόρφωση των επιπέδων των ουσιών αυτών εξαρτάται σχεδόν αποκλειστικά από την εξωγενή χορήγηση και τη διαδικασία της απορρόφησής τους (ένζυμα κλπ.), είναι ευνόητο ότι τα επίπεδά τους βρίσκονται σε άμεση συνάρτηση με τις διατροφικές συνήθειες των ατόμων. Επομένως, οποιοδήποτε αριθμητικό αποτέλεσμα σε αυτή την έρευνα που έχει να κάνει με τη βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ (αν όχι και με την ομοκυστεΐνη), αντικατοπτρίζει στην ουσία τα ποιοτικά και ποσοτικά χαρακτηριστικά των διατροφικών συμπεριφορών του πληθυσμού αναφοράς καθώς επίσης και τη δραστικότητα των υποκείμενων ενζυμικών συστημάτων των ουσιών αυτών.

Από το σύνολο των 517 συμμετεχόντων αυτής της μελέτης, για τους οποίους προέκυψε διαθέσιμο βιολογικό δείγμα, τα επίπεδα της **βιταμίνης B12** μπόρεσαν να μετρηθούν συνολικά σε **486** άτομα (198 άνδρες και 288 γυναίκες), ενώ στα υπόλοιπα 31 άτομα η μέτρηση αυτή δεν πραγματοποιήθηκε ή απέτυχε λόγω ακαταλληλότητας του δείγματος. Η ταξινόμηση των τιμών της βιταμίνης B12 έγινε σε τρεις βασικές κατηγορίες: α) κατώτερες του φυσιολογικού, β) εντός των φυσιολογικών ορίων, γ)

ανώτερες του φυσιολογικού. Στο μοντέλο στατιστικής επεξεργασίας που περιλαμβάνει όλες τις ηλικίες (>60 ετών), βρέθηκε ότι σε ποσοστό 78.8% των συμμετεχόντων οι τιμές της βιταμίνης B12 ήταν φυσιολογικές ή ελαφρώς αυξημένες ενώ σε ποσοστό της τάξεως του 21.2% προέκυψε υποβιταμίνωση στη B12 (εργαστηριακή, όχι απαραίτητα

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της B12 κατά φύλο και στο σύνολο για το σύνολο του δείγματος, ανεξαρτήτως ηλικίας $p=0.80$				
> 60 ετών				
	B12<208.0	208.0≤B12≤963.0	B12>963.0	Σύνολο
Ανδρες	39	155	4	198
Γυναίκες	64	218	6	288
Σύνολο	103	373	10	486
Οι μετρήσεις της B12 έγιναν με ακρίβεια 1 δεκαδικού ψηφίου π.χ. 330.6				

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της B12 κατά φύλο και στο σύνολο για το σύνολο του δείγματος, ανεξαρτήτως ηλικίας				
> 60 ετών				
	B12<208.0	208.0≤B12≤963.0	B12>963.0	Σύνολο
Ανδρες	19,7%	78,3%	2,0%	100%
Γυναίκες	22,2%	75,7%	2,1%	100%
Σύνολο	21,2%	76,7%	2,1%	100%
Ποσοστά αναχθέντα επί του συνόλου των ατόμων του ίδιου φύλου				

από το αντίστοιχο πλήθος της υψηλής κατηγορίας, τόσο στους άνδρες (39 έναντι 4), όσο και στις γυναίκες (64 έναντι 6). Σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα δεν υπάρχουν ($p=0.80$), αφού είναι προφανές ότι ο τρόπος που κατανέμονται οι τιμές στους άνδρες και στις γυναίκες είναι πανομοιότυπος. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η ταυτόχρονη

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της Active B12 κατά φύλο και στο σύνολο για το σύνολο του δείγματος, ανεξαρτήτως ηλικίας $p=0.54$			
> 60 ετών			
	Active B12≤35.0	Active B12>35.0	Σύνολο
Ανδρες	44	101	145
Γυναίκες	57	170	227
Σύνολο	101	271	372
Οι μετρήσεις της Active B12 έγιναν με ακρίβεια 1 δεκαδικού ψηφίου π.χ. 44.8			

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της Active B12 κατά φύλο και στο σύνολο για το σύνολο του δείγματος, ανεξαρτήτως ηλικίας			
> 60 ετών			
	Active B12≤35.0	Active B12>35.0	Σύνολο
Ανδρες	30,3%	69,7%	100%
Γυναίκες	25,1%	74,9%	100%
Σύνολο	27,2%	72,8%	100%
Ποσοστά αναχθέντα επί του συνόλου των ατόμων του ίδιου φύλου			

κλινική)[42]. Το πλήθος των παθολογικών μετρήσεων της βιταμίνης B12 που τοποθετούνται στη χαμηλή κατηγορία τιμών είναι σχεδόν δεκαπλάσιο

μέτρηση των τιμών της Active B12 στο ίδιο υποσύνολο ατόμων (>60 ετών). Όπως αναφέρθηκε και στο γενικό μέρος, η ενεργός

μορφή της βιταμίνης B12 (δηλαδή η Active B12) θεωρείται από πολλούς ειδικούς επιστήμονες, ότι είναι ένας πολύ πιο αξιόπιστος δείκτης σε σχέση με την απλή μέτρηση των συνολικών αποθεμάτων της βιταμίνης B12 στο αίμα. Σε αυτή τη μελέτη, τελικά ελήφθη η δύσκολη απόφαση να πραγματοποιηθεί τόσο η «παραδοσιακή» μέτρηση της βιταμίνης B12 όσο και η μέτρηση της, πιο σύγχρονης, Active B12 και αυτό προσφέρει σημαντικές δυνατότητες για τη σύγκριση της αξιοπιστίας των δύο δεικτών και την εξακρίβωση του βαθμού της μεταξύ τους συμφωνίας. Μια σημαντική λεπτομέρεια είναι ότι στην περίπτωση της Active B12, κατόπιν σαφών οδηγιών του συνεργαζόμενου εργαστηρίου, η ταξινόμηση των τιμών περιλαμβάνει μόνο δύο κατηγορίες: α) τιμές που πληρούν το ελάχιστο φυσιολογικό όριο και β) τιμές που είναι κατώτερες αυτού του ορίου. Δεν υπάρχει δηλαδή κατηγορία τιμών «ανώτερων του φυσιολογικού» και πράγματι η ταξινόμηση αυτή δεν στερείται επιστημονικής βάση εάν συνειδητοποιήσουμε ότι η Active B12 δεν είναι παρά ένα μικρό κλάσμα της συνολικής βιταμίνης B12. Η μέτρηση της **Active B12** έγινε σε μόλις **372** δείγματα αίματος, λόγω σημαντικής έλλειψης από το εν λόγω εξειδικευμένο (και ακριβό) αντιδραστήριο. Το ποσοστό των φυσιολογικών τιμών της Active B12 στους συμμετέχοντες υπολογίστηκε στο **72.8%** και είναι ελαφρώς υποδεέστερο από το αντίστοιχο ποσοστό φυσιολογικών τιμών της συμβατικής μέτρησης της βιταμίνης B12 (76.7%). Επιπλέον η χρησιμοποίηση της Active B12 (αντί της συμβατικής βιταμίνης B12) ως δείκτη για τον έλεγχο των επιπέδων της βιταμίνης στο αίμα, οδηγεί στην ανεύρεση μεγαλύτερων ποσοστών παθολογικών τιμών στον πληθυσμό (**27.2%** με την Active B12 έναντι **23.3%** με την «απλή» B12). Η διαφορά των δύο φύλων, στην περίπτωση της Active B12, δεν είναι στατιστικά σημαντική (**p=0.54**).

Παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα που αφορούν τους δύο δείκτες (συμβατική βιταμίνη B12 και Active B12) δεν δείχνουν – εκ πρώτης ανάγνωσης – μεγάλες αποκλίσεις μεταξύ τους, εντούτοις ελήφθη η απόφαση να γίνει περαιτέρω έλεγχος για να τεκμηριωθεί η ενδεχόμενη παρουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς ανάμεσα στους δύο δείκτες. Προς εξυπηρέτηση αυτού του σκοπού, απομονώθηκε σε μια ξεχωριστή υποομάδα το σύνολο όλων εκείνων των ατόμων για τα οποία υπήρχε διαθέσιμη τόσο η μέτρηση της βιταμίνης B12 όσο και η μέτρηση της Active B12.

Βρέθηκαν συνολικά **364** άτομα που πληρούσαν αυτή την προϋπόθεση. Οι μετρήσεις των ατόμων αυτών, ταξινομημένες στις αντίστοιχες κατηγορίες, τοποθετήθηκαν σε έναν πίνακα 2x3 και εκτελέστηκε η δοκιμασία χ^2 . Από την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων,

ΣΥΜΒΑΤΙΚΗ B12	ACTIVE B12		Σύνολο
	Χαμηλή κατηγορία τιμών	Φυσιολογική κατηγορία τιμών	
Χαμηλή κατηγορία τιμών	50 (22,0)	31 (59,0)	81
Φυσιολογική κατηγορία τιμών	48 (74,8)	227 (200,2)	275
Υψηλή κατηγορία τιμών	1 (2,2)	7 (5,8)	8
Σύνολο	99	265	364

Pearson's χ^2 statistic | 62,83
 Βαθμοί ελευθερίας | (3-1)(2-1)=2
 Τιμή κριτηρίου p-value | **<0.0001**

προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά πολύ σημαντική διαφορά μεταξύ της βιταμίνης B12 και της Active B12 (**p<0.0001**), οι οποίες φαίνεται ότι δεν ταυτίζονται απόλυτα αλλά παρουσιάζουν ουσιώδεις διαφορές ως

προς τη δυνατότητά τους να εκτιμούν την επάρκεια της βιταμίνης B12 στον ανθρώπινο οργανισμό και άρα θα πρέπει να συνεκτιμούνται και οι δύο μετρήσεις[53].

Εξειδικεύοντας την επεξεργασία των δεδομένων στην ηλικιακή ομάδα **60-69** ετών, προκύπτουν **154** διαθέσιμες μετρήσεις της **βιταμίνης B12** (συμβατική μέτρηση) επί συνόλου 163 ατόμων αυτής της ηλικιακής κατηγορίας. Από αυτές τις 154 μετρήσεις, οι 133 θεωρούνται φυσιολογικές, δίνοντας ένα γενικό ποσοστό φυσιολογικών τιμών της τάξεως του **86.4%**. Οι παθολογικές τιμές αφορούν, κατά μείζονα λόγο, άτομα με

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της B12 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών p=0.85				
60-69 ετών				
	B12<208.0	208.0≤B12≤963.0	B12>963.0	Σύνολο
Ανδρες	5	46	1	52
Γυναίκες	12	87	3	102
Σύνολο	17	133	4	154

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της B12 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών				
60-69 ετών				
	B12<208.0	208.0≤B12≤963.0	B12>963.0	Σύνολο
Ανδρες	9,6%	88,5%	1,9%	100%
Γυναίκες	11,8%	85,3%	2,9%	100%
Σύνολο	11,0%	86,4%	2,6%	100%

ελαττωμένα επίπεδα βιταμίνης B12 στο αίμα τους σε ποσοστό **11%**, ενώ τα πολύ λίγα άτομα που έχουν αυξημένα

(πέραν του φυσιολογικού) επίπεδα της βιταμίνης B12 δικαιολογούν το υπόλοιπο **2.6%**. Ουσιαστικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα δεν φαίνεται να υπάρχουν ($p=0.85$) αφού η πλειονότητα τόσο των ανδρών όσο και των γυναικών έχουν φυσιολογικές τιμές ενώ οι λίγες παθολογικές που εμφανίζονται (στο κάθε ένα από τα δύο φύλα) τοποθετούνται σχεδόν εξ' ολοκλήρου στη χαμηλή κατηγορία. Ο έλεγχος των επιπέδων της **Active B12**, κατά φύλο, στην ίδια ηλικιακή ομάδα (60-69 ετών) δίνει αποτελέσματα που, σε γενικά πλαίσια, βρίσκονται σε σχετική συμφωνία με αυτά της συμβατικής μέτρησης της βιταμίνης B12. Το πλήθος των μετρήσεων της Active B12 είναι μικρότερο από αυτό της συμβατικής μέτρησης και είναι ίσο με **118**. Επιπλέον, υπενθυμίζεται ότι, για λόγους που

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της Active B12 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών $p=0.72$			
60-69 ετών			
	Active B12 \leq 35.0	Active B12 $>$ 35.0	Σύνολο
Ανδρες	8	30	38
Γυναίκες	12	68	80
Σύνολο	20	98	118

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της Active B12 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών			
60-69 ετών			
	Active B12 \leq 35.0	Active B12 $>$ 35.0	Σύνολο
Ανδρες	21,1%	78,9%	100%
Γυναίκες	15,0%	85,0%	100%
Σύνολο	16,9%	83,1%	100%

έχουν να κάνουν με τη φύση της Active B12, η ταξινόμηση των μετρήσεων στην περίπτωση της Active B12 γίνεται σε δύο διακριτές

κατηγορίες, αντί για τρεις. Το ποσοστό των φυσιολογικών τιμών της Active B12 εκτιμάται στο **83.1%**, με μικρή υπεροχή, αναλογικά, των γυναικών (85%) έναντι των ανδρών (78.9%). Το άρρεν φύλο, σε αυτή την ηλικιακή κατηγορία, εμφανίζει μεγαλύτερο ποσοστό τιμών που θεωρήθηκαν παθολογικές (συγκεκριμένα: χαμηλές), σε σύγκριση με το γυναικείο (21.1% έναντι 15% στις γυναίκες), η διαφορά όμως αυτή δεν φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική ($p=0.72$).

Στην ηλικιακή ομάδα των **70-79 ετών** αξιοποιήθηκαν, για τις ανάγκες της στατιστικής επεξεργασίας, **214** διαθέσιμες μετρήσεις της βιταμίνης B12 και **158** της **Active B12**. Το ποσοστό των τιμών που βρέθηκε εντός των φυσιολογικών ορίων υπολογίστηκε στα επίπεδα του **74.3%** (βιταμίνη B12) και του **73.4%** (Active B12) και είναι σαφώς χαμηλότερο από αυτό των ατόμων μικρότερης ηλικίας. Είναι αρκετά

ενδιαφέρουσα η παρατήρηση ότι το ποσοστό των τιμών της βιταμίνης B12 που ανευρίσκεται τελικά εντός του φυσιολογικού εύρους βαίνει συνεχώς μειούμενο όσο

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της B12 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών p=0.66				
70-79 ετών				
	B12<208.0	208.0≤B12≤963.0	B12>963.0	Σύνολο
Ανδρες	21	68	2	91
Γυναίκες	31	91	1	123
Σύνολο	52	159	3	214

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της B12 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών				
70-79 ετών				
	B12<208.0	208.0≤B12≤963.0	B12>963.0	Σύνολο
Ανδρες	23,1%	74,7%	2,2%	100%
Γυναίκες	25,2%	74,0%	0,8%	100%
Σύνολο	24,3%	74,3%	1,4%	100%

αυξάνει η ηλικία του ατόμου. Αυτή η εμφανής τάση ισχύει όχι μόνο στο σύνολο των συμμετεχόντων (B12₆₀₋₆₉:

86.4%, B12₇₀₋₇₉: 74.3%, B12₈₀₊: 68.6%), αλλά και για το κάθε φύλο ξεχωριστά [(Ανδρες) → B12₆₀₋₆₉: 88.5%, B12₇₀₋₇₉: 74.7%, B12₈₀₊: 74.5% - (Γυναίκες) → B12₆₀₋₆₉: 85.3%, B12₇₀₋₇₉: 74%, B12₈₀₊: 63.5%]. Το εύρημα αυτό μάλιστα συνεχίζει να παραμένει ακλόνητο, ανεξάρτητα

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της Active B12 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών p=0.94			
70-79 ετών			
	Active B12≤35.0	Active B12>35.0	Σύνολο
Ανδρες	18	46	64
Γυναίκες	24	70	94
Σύνολο	42	116	158

από την επιλογή του δείκτη για τον προσδιορισμό της βιταμίνης B12, δηλαδή είτε

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της Active B12 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών			
70-79 ετών			
	Active B12≤35.0	Active B12>35.0	Σύνολο
Ανδρες	28,1%	71,9%	100%
Γυναίκες	25,5%	74,5%	100%
Σύνολο	26,6%	73,4%	100%

χρησιμοποιούμε τη συμβατική μέτρηση της βιταμίνης είτε την εξειδικευμένη μέτρηση της Active μορφής (ActB12₆₀₋

69: 83.1%, ActB12₇₀₋₇₉: 73.4%, ActB12₈₀₊: 59.4%), [(Ανδρες) → ActB12₆₀₋₆₉: 78.9%, ActB12₇₀₋₇₉: 71.9%, ActB12₈₀₊: 58.1% - (Γυναίκες) → ActB12₆₀₋₆₉: 85%, ActB12₇₀₋₇₉: 74.5%, ActB12₈₀₊: 60.4%]. Από τα αποτελέσματα αυτής της έρευνας είναι κάτι παραπάνω από σαφές ότι η αύξηση της ηλικίας του ατόμου[74], τουλάχιστον από τα 60 έτη και μετά, σχετίζεται ισχυρά με ταυτόχρονη σημαντική ελάττωση των επιπέδων της βιταμίνης B12 στον οργανισμό. Στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων στην αναλογία

φυσιολογικών και παθολογικών τιμών δεν φαίνεται να υπάρχει ούτε στην περίπτωση της βιταμίνης B12 ($p=0.66$), ούτε στην περίπτωση της Active B12 ($p=0.94$) για την ηλικιακή κατηγορία των 70-79 ετών.

Στην ηλικιακή ομάδα άνω των 80 ετών, υπάρχουν 118 διαθέσιμες μετρήσεις της συμβατικής βιταμίνης B12 και μόλις 96 τιμές για την Active B12 (υπενθυμίζεται ότι η

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της B12 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 80+ ετών $p=0.43$				
80+ ετών				
	B12<208.0	208.0≤B12≤963.0	B12>963.0	Σύνολο
Ανδρες	13	41	1	55
Γυναίκες	21	40	2	63
Σύνολο	34	81	3	118

ηλικιακή κατηγορία των 80+ ετών είναι η μικρότερη του δείγματος, αποτελούμενη μόνο από 128 άτομα, εξ' ου και ο μικρός αριθμός των αποτελεσμάτων).

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της B12 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 80+ ετών				
80+ ετών				
	B12<208.0	208.0≤B12≤963.0	B12>963.0	Σύνολο
Ανδρες	23,6%	74,5%	1,8%	100%
Γυναίκες	33,3%	63,5%	3,2%	100%
Σύνολο	28,8%	68,6%	2,5%	100%

Το ποσοστό των φυσιολογικών τιμών είναι το χαμηλότερο που συναντάται από όλες τις ηλικιακές κατηγορίες και εκτιμάται στο 68.6% για τη βιταμίνη B12 και στο 59.4% για την Active B12. Σχεδόν 1 στους 3 ηλικιωμένους άνω των 80 ετών παρουσιάζει χαμηλά

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της Active B12 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 80+ ετών $p=0.98$			
80+ ετών			
	Active B12≤35.0	Active B12>35.0	Σύνολο
Ανδρες	18	25	43
Γυναίκες	21	32	53
Σύνολο	39	57	96

επίπεδα βιταμίνης B12, αφού το ποσοστό των παθολογικών τιμών (που ανήκουν σχεδόν αποκλειστικά στη χαμηλή κατηγορίας) εκτοξεύεται στο 28.8% για τη

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της Active B12 κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 80+ ετών			
80+ ετών			
	Active B12≤35.0	Active B12>35.0	Σύνολο
Ανδρες	41,9%	58,1%	100%
Γυναίκες	39,6%	60,4%	100%
Σύνολο	40,6%	59,4%	100%

βιταμίνη B12 και στο 40.6% για την Active B12. Στην ηλικιακή ομάδα άνω των 80 ετών, η αναλογία ανδρών / γυναικών είναι σχεδόν 1:1,

γεγονός που δίνει, μέχρις ενός βαθμού, τη δυνατότητα να γίνει ευθεία σύγκριση των αριθμών μεταξύ τους (κατ' απόλυτη τιμή). Το γυναικείο φύλο φαίνεται να πρωταγωνιστεί στην κατηγορία των χαμηλών τιμών βιταμίνης B12 σε σχέση με τους άνδρες σε ποσοστό 33.3% (έναντι 23.6% των ανδρών) ($p=0.43$). Παραδόξως όμως – και αυτό είναι το ενδιαφέρον – το εύρημα αυτό παύει να ισχύει και μάλιστα **αντιστρέφεται** στην περίπτωση της Active B12, στην οποία το ποσοστό των ανδρών με ανεπαρκή επίπεδα (41.9%) είναι, οριακά, μεγαλύτερο από αυτό των γυναικών (39.6%) ($p=0.98$). Ο λόγος για τον οποίο συμβαίνει αυτό το αντιφατικό εύρημα δεν είναι απόλυτα σαφής, σε κάθε περίπτωση όμως δεν μπορεί παρά να σχετίζεται με την εκάστοτε συγκέντρωση της δεσμευμένης βιταμίνης B12, τη διαθεσιμότητα της ελεύθερης-δραστικής μορφής (Active B12) και φυσικά με τη συγκέντρωση των πρωτεϊνών- δεσμευτών της βιταμίνης στο αίμα (τρανσκοβαλαμίνη, αποκορίνη κλπ.). Είναι εμφανές ότι υπάρχει μια σημαντική διαφοροποίηση ανάμεσα στη διαγνωστική αξία των δύο δεικτών της βιταμίνης B12 οι οποίοι, όπως προκύπτει, δεν θα πρέπει να θεωρούνται ταυτόσημοι ως προς την ικανότητά τους να αποτελούν μέτρο της επάρκειας της βιταμίνης B12 στο σώμα. Ο κάθε δείκτης είναι ξεχωριστός, εξυπηρετεί διαφορετικό διαγνωστικό σκοπό και δεν μπορεί ο ένας να αντικαταστήσει τον άλλο για τη διάγνωση των διαταραχών των επιπέδων της βιταμίνης B12 στον οργανισμό. Μόνο η συνδυασμένη εκτίμηση και των επιπέδων της βιταμίνης B12 και της Active B12 αλλά και των πρωτεϊνών που τις δεσμεύουν επιτρέπει την ιατρική σκέψη να οδηγηθεί σε ένα ασφαλές κλινικό συμπέρασμα για τη διάγνωση της ακριβούς πρωτογενούς διαταραχής.

ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ

Το φυλλικό οξύ, όπως αναφέρθηκε και στο γενικό μέρος, αποτελεί μια σημαντική βιταμίνη η παρουσία της οποίας έχει αποδεχθεί ότι αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για την ομαλή λειτουργία πολλών συστημάτων μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό (καρδιαγγειακό, νευρικό, αιμοποιητικό κλπ). Η διαμόρφωση των επιπέδων του φυλλικού οξέος, όπως συμβαίνει άλλωστε και στην περίπτωση της βιταμίνης B12, είναι συνάρτηση τόσο των διατροφικών επιλογών του ατόμου όσο και των μη-τροποποιήσιμων γενετικών του καταβολών (σε ό,τι έχει να κάνει με την ομαλή λειτουργία των ενζύμων που σχετίζονται με το μεταβολισμό της). Η συνδυασμένη επίδραση των δύο αυτών παραγόντων καθορίζει το αν ένα άτομο θα οδηγηθεί σε επάρκεια ή σε ένδεια φυλλικού οξέος στον οργανισμό του.

Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα που αφορούν τη βιταμίνη B12 και την Active B12 (που αναφέρθηκαν παραπάνω) φαίνεται ότι ο συγκεκριμένος πληθυσμός της μελέτης αυτής χαρακτηρίζεται λίγο-πολύ από σχετική επάρκεια των αποθεμάτων της βιταμίνης B12, εξαιρώντας ίσως τη μεγαλύτερη ηλικία ατόμων. Σχεδόν 8 στους 10 συμμετέχοντες, όλων των ηλικιών > 60 ετών, έχουν επίπεδα B12 που είναι είτε φυσιολογικά είτε ελαφρώς αυξημένα. Αλλά και στην περίπτωση της Active B12, τα ευρήματα δεν διαφοροποιούνται σημαντικά αφού περίπου 7 στους 10 συμμετέχοντες της μελέτης παρουσιάζουν φυσιολογικές τιμές. Είναι ενδιαφέρον να διαπιστωθεί εάν η ίδια κατάσταση ισχύει και στην περίπτωση του φυλλικού οξέος, λαμβάνοντας υπ' όψιν το γεγονός ότι οι μετρήσεις απευθύνονται στην ίδια ακριβώς ομάδα ατόμων. Ενδεχόμενη ταυτόχρονη επάρκεια τόσο της βιταμίνης B12 / Active B12 όσο και του φυλλικού οξέος στον πληθυσμό, στην ουσία πρακτικά θα προεξοφλούσε τα ευρήματα στην ενότητα της ομοκυστεΐνης αφού θα φάνταζε σχεδόν απίθανο άτομα που θα είχαν επάρκεια B12 και φυλλικού οξέος να είχαν αυξημένα επίπεδα της βλαπτικής ομοκυστεΐνης. (Όπως περιγράφηκε λεπτομερώς στο γενικό μέρος, οι τρεις αυτές ουσίες συμμετέχουν σε βιοχημικά μονοπάτια που αλληλοεπικαλύπτονται σε σημαντικό βαθμό μεταξύ τους και η βασική αρχή, υπεραπλουστευμένη ίσως, είναι ότι η βιταμίνη B12 και το φυλλικό οξύ – πέραν του ξεχωριστού ευεργετικού τους ρόλου – συμβάλλουν εκτός

των άλλων και στην απομάκρυνση ή αδρανοποίηση της ομοκυστεΐνης. Μέχρι στιγμής από τους τρεις αγνώστους της εξίσωσης (1. βιταμίνη B12, 2. φυλλικό, 3. ομοκυστεΐνη) έχει διευκρινιστεί μόνο αυτός της βιταμίνης B12. Στην ενότητα αυτή θα παρουσιαστούν τα αποτελέσματα που έχουν να κάνουν με τη δεύτερη ουσία, το φυλλικό οξύ.

Το πλήθος των δειγμάτων αίματος στα οποία υπολογίστηκε η τιμή του **φυλλικού οξέος** ανήλθε στα **501** δείγματα. Ο αριθμός αυτός μας δίνει ένα πολύ ικανοποιητικό ποσοστό κάλυψης του πληθυσμού (στη μέτρηση του εν λόγω δείκτη) της τάξεως του **97%**. Ο αριθμός των δειγμάτων στα οποία μετρήθηκε το φυλλικό οξύ είναι μεγαλύτερος τόσο από αυτόν της βιταμίνης B12 (486 διαθέσιμα τελικά δείγματα, κάλυψη **94%**) όσο και της Active B12 (372 διαθέσιμα τελικά δείγματα, κάλυψη **72%**). Η ταξινόμηση των μετρήσεων του φυλλικού οξέος, ακολούθησε την ίδια μορφοποίηση με αυτή της βιταμίνης B12 με σκοπό να διαφυλαχθεί η δυνατότητα της άμεσης σύγκρισης του κάθε αριθμού-αποτελέσματος της μίας ουσίας με τον αντίστοιχο αριθμό-αποτέλεσμα της άλλης. Επομένως, υπάρχουν και εδώ τρεις ξεχωριστές, ασυμβίβαστες, κατηγορίες που περιλαμβάνουν τιμές: α) κατώτερες του φυσιολογικού, β) εντός των φυσιολογικών

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων του φυλλικού οξέος κατά φύλο και στο σύνολο για το σύνολο του δείγματος, ανεξαρτήτως ηλικίας p=0.04				
> 60 ετών				
	Φυλλικό<7.2	7.2≤Φυλλικό≤15.4	Φυλλικό>15.4	Σύνολο
Ανδρες	135	63	7	205
Γυναίκες	170	102	24	296
Σύνολο	305	165	31	501
Οι μετρήσεις του φυλλικού οξέος έγιναν με ακρίβεια 1 δεκαδικού ψηφίου π.χ. 8.5				

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων του φυλλικού οξέος κατά φύλο και στο σύνολο για το σύνολο του δείγματος, ανεξαρτήτως ηλικίας				
> 60 ετών				
	Φυλλικό<7.2	7.2≤Φυλλικό≤15.4	Φυλλικό>15.4	Σύνολο
Ανδρες	65,9%	30,7%	3,4%	100%
Γυναίκες	57,4%	34,5%	8,1%	100%
Σύνολο	60,9%	32,9%	6,2%	100%
Ποσοστά αναχθέντα επί του συνόλου των ατόμων του ίδιου φύλου				

ορίων και
γ) ανώτερες
του
φυσιολογι-
κού. Επί του
συνόλου
των ηλικιών
του
πληθυσμι-
ακού
δείγματος,
το ποσοστό

των τιμών του φυλλικού οξέος που βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων είναι μόλις **32.9%**. Το αποτέλεσμα αυτό (στον περιορισμένο βαθμό, βέβαια, που μπορεί να γενικευθεί σε όλους τους ηλικιωμένους και όχι μόνο σε αυτούς του δείγματος αυτής της

μελέτης) αποτελεί αξιόλογο εύρημα που τονίζει εμφατικά το μεγάλο πρόβλημα της ένδειας φυλλικού οξέος που εμφανίζεται στα άτομα της τρίτης ηλικίας. Το ποσοστό των παθολογικών (χαμηλών) τιμών είναι ίσο με **60.9%**, δηλαδή σχεδόν 2 στους 3 ηλικιωμένους άνω των 60 ετών εμφανίζουν ανεπαρκή επίπεδα φυλλικού οξέος στον οργανισμό τους. Για το εύρημα αυτό θα μπορούσαν να διατυπωθούν πολλές πιθανές υποθέσεις για το ποιοι παράγοντες ευθύνονται για αυτή την κατάσταση (αναφέρονται λεπτομερώς στο γενικό μέρος). Αυτό που δημιουργεί όμως εντύπωση είναι το πώς είναι δυνατόν σε ένα πληθυσμό που τελεί υπό τη στενή εποπτεία (πρωτοβάθμιων) υπηρεσιών υγείας να υπάρχει απόκλιση από το φυσιολογικό σε βαθμό τόσο μεγάλο. Επομένως, είτε υπάρχει κάποια πολύ ισχυρή επιδημιολογική παράμετρος (που χαρακτηρίζει ειδικά τον συγκεκριμένο πληθυσμό μελέτης π.χ. κάποια γονιδιακή ανωμαλία), είτε υπάρχει γενικευμένη υπο-διάγνωση και ανεπαρκής χειρισμός του προβλήματος από την πλευρά των υπηρεσιών υγείας που εποπτεύουν την υγεία του εν λόγω πληθυσμού.

Συγκρίνοντας τα δύο φύλα μεταξύ τους, παρατηρούμε ότι το ποσοστό των γυναικών με φυσιολογικές (34.5%) ή αυξημένες (8.1%) τιμές φυλλικού οξέος είναι σαφώς μεγαλύτερο από τα αντίστοιχα ποσοστά των ανδρών (30.7% και 3.4%). Επιπλέον το άρρεν φύλο εμφανίζει, αναλογικά, σε μεγαλύτερο ποσοστό παθολογικές τιμές φυλλικού οξέος (65.9%) σε σχέση με τις γυναίκες (57.4%). Η διαφορά αυτή των δύο φύλων είναι στατιστικά σημαντική ($p=0.04$), εις βάρος των ανδρών.

Εστιάζοντας την ανάλυση μόνο στην ηλικιακή ομάδα των **60-69 ετών**, προκύπτουν **105** διαθέσιμες μετρήσεις του φυλλικού οξέος. Και σε αυτή την ηλικιακή

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων του φυλλικού οξέος κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών $p=0.83$				
60-69 ετών				
	Φυλλικό<7.2	7.2≤Φυλλικό≤15.4	Φυλλικό>15.4	Σύνολο
Ανδρες	33	18	3	54
Γυναίκες	60	40	5	105
Σύνολο	93	58	8	159

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων του φυλλικού οξέος κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών				
60-69 ετών				
	Φυλλικό<7.2	7.2≤Φυλλικό≤15.4	Φυλλικό>15.4	Σύνολο
Ανδρες	61,1%	33,3%	5,6%	100%
Γυναίκες	57,1%	38,1%	4,8%	100%
Σύνολο	58,5%	36,5%	5,0%	100%

ομάδα, όπως συμβαίνει και στο σύνολο των συμμετεχόντων, το ποσοστό των ατόμων

με ένδεια φυλλικού οξέος είναι αυξημένο και ίσο με **58.5%**, ενώ μόνο ένα μικρό ποσοστό της τάξεως του **36.5%** εμφανίζει φυσιολογικά επίπεδα του εν λόγω δείκτη. Η κατανομή των τιμών στις τρεις κατηγορίες (χαμηλή, φυσιολογική, υψηλή) είναι σχεδόν πανομοιότυπη για τους άνδρες και τις γυναίκες και επομένως ο ρόλος του φύλου δεν είναι στατιστικά σημαντικός σε αυτή την ομάδα ηλικιών των συμμετεχόντων ($p=0.83$).

Στην ηλικιακή ομάδα των **70-79 ετών**, καταμετρήθηκαν **216** διαφορετικοί εργαστηριακοί προσδιορισμοί επιπέδων φυλλικού οξέος επί συνόλου 226 ατόμων αυτής της ηλικιακής κατηγορίας. Από αυτές τις 216 τιμές φυλλικού οξέος μόνο οι 76 ήταν τελικά φυσιολογικές, δίνοντας ένα ποσοστό φυσιολογικών μετρήσεων που ανέρχεται μόλις στο **35.2%**. Αξίζει να επισημανθεί ότι δεν φαίνεται να προκόπτει κάποια αξιόλογη επιδείνωση των τιμών του φυλλικού οξέος κατά τη μετάβαση από την ηλικιακή κατηγορία των 60-69 σε αυτή των 70-79 ετών (όπως θα ανέμενε ίσως κάποιος «ποντάροντας» στον επιβαρυντικό ρόλο της ηλικίας και του γήρατος γενικότερα). Στο

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων του φυλλικού οξέος κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών $p=0.11$				
70-79 ετών				
	Φυλλικό<7.2	7.2≤Φυλλικό≤15.4	Φυλλικό>15.4	Σύνολο
Άνδρες	58	32	2	92
Γυναίκες	69	44	11	124
Σύνολο	127	76	13	216

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων του φυλλικού οξέος κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών				
70-79 ετών				
	Φυλλικό<7.2	7.2≤Φυλλικό≤15.4	Φυλλικό>15.4	Σύνολο
Άνδρες	63,0%	34,8%	2,2%	100%
Γυναίκες	55,6%	35,5%	8,9%	100%
Σύνολο	58,8%	35,2%	6,0%	100%

συγκεκριμένο ηλικιακό εύρος των 20 ετών (60-80 ετών) που ορίζουν οι δύο αυτές ηλικιακές κατηγορίες, το ποσοστό των φυσιολογικών τιμών ναι μεν παραμένει χαμηλό αλλά είναι σχετικώς αμετάβλητο (Φυλλικό₆₀₋₆₉: **36.5%**, Φυλλικό₇₀₋₇₉: **35.2%**). Το ίδιο ισχύει και για τις παθολογικά χαμηλές τιμές οι οποίες επίσης παραμένουν σχεδόν αμετάβλητες (Φυλλικό₆₀₋₆₉: **58.5%**, Φυλλικό₇₀₋₇₉: **58.8%**). Συγκρίνοντας όμως τις ηλικιακές ομάδες των 60-69 με αυτή των 70-79 ετών κατά φύλο, παρατηρείται ένα ενδιαφέρον εύρημα: οι τιμές του φυλλικού οξέος έχουν την τάση να βελτιώνονται – παρά την άνοδο της ηλικίας στις γυναίκες και να επιδεινώνονται στους άνδρες ($p=0.11$). Λόγω αυτής της μικτής μεταβολής που

παρατηρείται στο κάθε ένα από τα δύο φύλα, προκύπτει τελικά η σταθεροποιητική τάση των τιμών φυλλικού οξέος των δύο ηλικιακών κατηγοριών που αναφέρθηκε παραπάνω. Στην κατηγορία των υψηλών τιμών των ηλικιών 70-79 ετών παρατηρείται μάλιστα ένα αξιόλογο ποσοστό 8.9% των γυναικών που έχουν τιμές φυλλικού οξέος ανώτερες του φυσιολογικού.

Στην γηραιότερη ηλικιακή κατηγορία, αυτή που αφορά δηλαδή άτομα **άνω των 80 ετών**, υπάρχουν 126 διαθέσιμες μετρήσεις του φυλλικού οξέος. Σε αυτή τη μεγαλύτερη (ηλικιακά) κατηγορία της έρευνας παύει πλέον να ισχύει η σταθεροποιητική τάση των τιμών του φυλλικού οξέος που παρατηρήθηκε στους νεαρότερους συμμετέχοντες (60-69 και 70-79 ετών). Από την ηλικία των 80 ετών και άνω υπάρχει μια

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων του φυλλικού οξέος κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 80+ ετών p=0.13				
80+ ετών				
	Φυλλικό<7.2	7.2≤Φυλλικό≤15.4	Φυλλικό>15.4	Σύνολο
Ανδρες	44	13	2	59
Γυναίκες	41	18	8	67
Σύνολο	85	31	10	126

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων του φυλλικού οξέος κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 80+ ετών				
80+ ετών				
	Φυλλικό<7.2	7.2≤Φυλλικό≤15.4	Φυλλικό>15.4	Σύνολο
Ανδρες	74,6%	22,0%	3,4%	100%
Γυναίκες	61,2%	26,9%	11,9%	100%
Σύνολο	67,5%	24,6%	7,9%	100%

σαφής
επιδείνωση
των
επιπέδων
φυλλικού
οξέος, αφού
πλέον μόνο
το 24.6% των
ατόμων
έχουν τιμές

που θεωρούνται φυσιολογικές. Σε αυτές τις πολύ προχωρημένες ηλικίες, η χαμηλή κατηγορία τιμών κατακλύζεται από πλήθος μετρήσεων που αφορούν τιμές κατώτερες του φυσιολογικού. Γενικά στους υπερήλικες, περίπου 3 στις 4 μετρήσεις που έγιναν (67.5%+7.9%) εμπίπτουν στην κατηγορία του παθολογικού. Το πρόβλημα μάλιστα φαίνεται να είναι πιο έντονο στο αρρεν φύλο το οποίο έχει ένα εντυπωσιακά μεγάλο ποσοστό χαμηλών τιμών φυλλικού οξέος (74.6%) σε σύγκριση με το αντίστοιχο ποσοστό των γυναικών (61.2%). Τέλος, το ποσοστό των γυναικών με τιμές φυλλικού οξέος ανώτερες του φυσιολογικού, για κάποιον ασαφή λόγο, συνεχίζει να αυξάνει όσο αυξάνει η ηλικία της γυναίκας (Φυλλικό₆₀₋₆₉: 4.8%, Φυλλικό₇₀₋₇₉: 8.9%, Φυλλικό₈₀₊: 11.9%). Αυτό το μη αναμενόμενο εύρημα θα μπορούσε να προκαλείται από τη δράση

κάποιου συγχυτικού παράγοντα (φαρμακοθεραπεία;) και ίσως να αφορά το πληθυσμιακό δείγμα της συγκεκριμένης μελέτης και, σε καμία περίπτωση, δεν μπορεί να γενικευθεί αβίαστα. Κρίνεται επιβεβλημένο να γίνει επαλήθευση αυτού του παράδοξου ευρήματος σε μελέτες με μεγαλύτερα πληθυσμιακά δείγματα. Η διαφορά των δύο φύλων στις τιμές του φυλλικού οξέος, για τις ηλικίες άνω των 80 ετών, δεν είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0.13$), παρά τις υπαρκτές διαφορές των αποτελεσμάτων του ενός φύλου με το άλλο.

ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ

Η ομοκυστεΐνη αποτελεί έναν εργαστηριακό δείκτη πολύ μεγάλου ενδιαφέροντος, ειδικά τα τελευταία χρόνια, γιατί πολλές μελέτες σημειώνουν ότι πιθανώς να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για πληθώρα σοβαρών νοσημάτων. Παρά το ότι (καθαρά σε επίπεδο χημείας και μόνο) η ομοκυστεΐνη δεν είναι παρά ένα ακόμα «αμινοξύ», στην πραγματικότητα η βιολογική της δράση δεν έχει καμία σχέση με αυτή των υπολοίπων – απαραίτητων για τον οργανισμό – αμινοξέων, αλλά αντιθέτως ασκεί βλαπτικό ρόλο σε πολλά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού και κυρίως στο καρδιαγγειακό (αθηροσκλήρωση). Υπεραπλουστεύοντας την περιγραφή, μπορούμε να πούμε ότι όταν ένας άνθρωπος με εξαντλημένα αποθέματα βιταμίνης B12 (π.χ. χορτοφάγος), οδηγείται στην παραγωγή της ομοκυστεΐνης μέσα στον οργανισμό του [72, 100]. Η ανθρώπινη βιοχημεία, όπως αναφέρθηκε στο γενικό μέρος, διαθέτει τουλάχιστον δύο αποτελεσματικούς μηχανισμούς με τους οποίους μπορεί να αντιμετωπίσει αυτή την αύξηση της βλαπτικής ομοκυστεΐνης, μετατρέποντάς την είτε στην αβλαβή μορφή της κυστεΐνης (χρησιμοποιώντας βιταμίνη B6), είτε στην αβλαβή μορφή του πασίγνωστου αμινοξέος μεθειονίνη (χρησιμοποιώντας φυλλικό οξύ και βιταμίνη B12).

Στα πλαίσια αυτής της μελέτης, από την παρουσίαση όλων των αριθμητικών αποτελεσμάτων που έχει γίνει μέχρις αυτού του σημείου, προκύπτει με σαφήνεια ότι στο συγκεκριμένο πληθυσμιακό δείγμα των 517 ηλικιωμένων ατόμων (άτομα για τα οποία υπήρχαν διαθέσιμα βιολογικά δείγματα), υπάρχουν:

1. Σχετικώς ικανοποιητικά επίπεδα **βιταμίνης B12** και **Active B12** (περίπου **3 στους 4** ηλικιωμένους κατατάσσονται εντός των ορίων της φυσιολογικής κατηγορίας) αλλά
2. Οι ίδιοι ηλικιωμένοι έχουν ιδιαίτερα προβληματικά επίπεδα **φυλλικού οξέος** (μόνο **1 στα 3** άτομα κατατάσσεται εντός των φυσιολογικών ορίων).

Επειδή η τελική διαμόρφωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης στο αίμα των ανθρώπων – πέρα από τη γενετική συνιστώσα – αποτελεί συνάρτηση τόσο της στάθμης

της βιταμίνης B12 όσο και του φυλλικού οξέος, η μικτή εικόνα των αποτελεσμάτων που έχουν προκύψει μέχρι στιγμής για αυτές τις δύο ουσίες, καθιστά μη προβλέψιμη και επομένως πολύ ενδιαφέρουσα την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων που αφορούν την ομοκυστεΐνη.

Από τα 517 διαθέσιμα βιολογικά δείγματα που κατέστη εφικτό να συλλεχθούν από τους συμμετέχοντες, προέκυψαν τελικά 389 μετρήσεις της ομοκυστεΐνης, επιτυγχάνοντας ένα ποσοστό κάλυψης του εν λόγω πληθυσμού στο επίπεδο του 75% του ιδανικού. Η ταξινόμηση των τιμών της ομοκυστεΐνης έγινε, όπως και στις άλλες περιπτώσεις πλην της Active B12, σε τρεις βασικές κατηγορίες: α) τιμές κατώτερες του φυσιολογικού εύρους, β) τιμές εντός του φυσιολογικού εύρους και γ) τιμές ανώτερες του φυσιολογικού εύρους. Μια σημαντική διαφορά που εφαρμόστηκε στην περίπτωση της ομοκυστεΐνης είναι η χρησιμοποίηση διαφορετικών φυσιολογικών ορίων για κάθε ένα

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της Hcy κατά φύλο και στο σύνολο για το σύνολο του δείγματος, ανεξαρτήτως ηλικίας $p=0.37$				
> 60 ΕΤΩΝ				
	Hcy<5.46 ή 4.44	5.46 ή 4.44≤Hcy≤16.20 ή 13.56	Hcy>16.20 ή 13.56	Σύνολο
Ανδρες	1	44	113	158
Γυναίκες	0	57	174	231
Σύνολο	1	101	287	389
Οι μετρήσεις της Hcy έγιναν με ακρίβεια 2 δεκαδικών ψηφίων π.χ. 10.37				
Το εύρος των φυσιολογικών τιμών είναι διαφορετικό για κάθε φύλο: άνδρες (5.46-16.20), γυναίκες (4.44-13.56)				

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της Hcy κατά φύλο και στο σύνολο για το σύνολο του δείγματος, ανεξαρτήτως ηλικίας				
> 60 ΕΤΩΝ				
	Hcy<5.46 ή 4.44	5.46 ή 4.44≤Hcy≤16.20 ή 13.56	Hcy>16.20 ή 13.56	Σύνολο
Ανδρες	0,6%	27,8%	71,5%	100%
Γυναίκες	0,0%	24,7%	75,3%	100%
Σύνολο	0,3%	26,0%	73,8%	100%
Ποσοστά αναχθέντα επί του συνόλου των ατόμων του ίδιου φύλου				

από τα δύο φύλα. Σύμφωνα με πλήθος βιβλιογραφικών πηγών οι τιμές της ομοκυστεΐνης είναι, φυσιολογικώς, πιο αυξημένες στους άνδρες (όπως ισχύει, για παράδειγμα κάτι αντίστοιχο για τον αιματοκρίτη, την αιμοσφαιρίνη κλπ.) και επομένως απαιτείται να χρησιμοποιούνται διαφορετικά (προσαρμοσμένα καταλλήλως) όρια για τους άνδρες και διαφορετικά για τις γυναίκες. Η επιλογή αυτή τεκμηριώνεται επαρκώς από τη βιβλιογραφία και είναι σε απόλυτη συμφωνία τόσο με την

εξειδικευμένη γνώμη των συνεργαζόμενων εργαστηρίων όσο και με την άποψη του συγγραφέα. Για το συνολικό δείγμα της μελέτης, που περιλαμβάνει όλους τους ηλικιωμένους ανεξαρτήτως ηλικίας, το πλήθος των φυσιολογικών μετρήσεων της ομοκυστεΐνης ανήλθε στα 101 δείγματα επί του συνόλου των 389 μετρήσεων, δίνοντας ένα ποσοστό φυσιολογικών τιμών μόλις 26%. Το ποσοστό αυτό των φυσιολογικών μετρήσεων κρίνεται ως χαμηλό, και δείχνει με πολύ έντονο τρόπο τις μεγάλες διαστάσεις του προβλήματος των υψηλών επιπέδων ομοκυστεΐνης στον πληθυσμό. Υπενθυμίζεται ότι για τον «ίδιο» πληθυσμό, τα επίπεδα της βιταμίνης B12 – active B12 είναι φυσιολογικά για σχεδόν 70-75% των ατόμων. (Διευκρινίζεται ότι τα δύο υποσύνολα δεν είναι απολύτως συγκρίσιμα, γιατί το πλήθος των μετρήσεων της βιταμίνης B12 είναι μεγαλύτερο από αυτό της ομοκυστεΐνης και άρα δεν προκύπτουν από τις ίδιες ομάδες ατόμων. Αυτό όμως δεν αποτρέπει από το να επιχειρηθεί μια προσεγγιστική σύγκριση αφού το ποσοστό επικάλυψης των δύο δειγμάτων είναι >75%). Υπενθυμίζεται επίσης, ότι το ποσοστό φυσιολογικών τιμών φυλλικού οξέος στον «ίδιο» πληθυσμό κυμαίνεται σε εξίσου χαμηλά επίπεδα, γύρω στο 30-35%. Άρα στη σύνθετη αυτή σχέση αλληλεπίδρασης των τριών ουσιών της παρούσας μελέτης, φαίνεται ότι ο κρίσιμος παράγοντας που διαμορφώνει τις τάσεις των αριθμών είναι το **φυλλικό οξύ** γιατί σε αυτό θα μπορούσαν να αποδοθούν οι ευθύνες για τα χαμηλά ποσοστά φυσιολογικών τιμών ομοκυστεΐνης. Ο πληθυσμός της μελέτης αυτής, φαίνεται ότι πάσχει από σοβαρού βαθμού ένδεια φυλλικού οξέος και αυτό με τη σειρά του οδηγεί στη διαμόρφωση ανεξέλεγκτα υψηλών επιπέδων ομοκυστεΐνης. Τα παθολογικά (αυξημένα) ποσοστά ομοκυστεΐνης αφορούν 3 στα 4 άτομα άνω των 60 ετών και είναι εξίσου απογοητευτικά και για τα δύο φύλα (71.5% στους άνδρες, 75.3% στις γυναίκες). Η διαφορά των δύο φύλων στην κατανομή των τιμών ομοκυστεΐνης, στο σύνολο των ηλικιών, είναι στατιστικώς μη σημαντική ($p=0.37$).

Εστιάζοντας την επεξεργασία σε κάθε ηλικιακή ομάδα ξεχωριστά, διαπιστώνουμε ότι για την ηλικιακή ομάδα των 60-69 ετών υπάρχουν 124 επιτυχημένοι προσδιορισμοί των επιπέδων ομοκυστεΐνης στα 163 άτομα αυτών των ηλικιών (κάλυψη 76%). Το ποσοστό των φυσιολογικών τιμών σε αυτή τη μικρή (ηλικιακά) κατηγορία φαίνεται ότι είναι κάπως καλύτερο σε σχέση με το αντίστοιχο ποσοστό που αφορά το σύνολο των

ηλικιών και προσδιορίζεται στο 36.3%. Να σημειωθεί ότι η ηλικιακή αυτή υποκατηγορία του δείγματος (60-69 ετών) που εμφανίζει τα καλύτερα ποσοστά φυσιολογικών τιμών ομοκυστεΐνης, είναι η «ίδια» ομάδα ατόμων που έχει, την ίδια

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της Hcy κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών $p=0.04$				
60-69 ετών				
	Hcy<5.46 ή 4.44	5.46 ή 4.44≤Hcy≤16.20 ή 13.56	Hcy>16.20 ή 13.56	Σύνολο
Ανδρες	1	20	20	41
Γυναίκες	0	25	58	83
Σύνολο	1	45	78	124

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της Hcy κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 60-69 ετών				
60-69 ετών				
	Hcy<5.46 ή 4.44	5.46 ή 4.44≤Hcy≤16.20 ή 13.56	Hcy>16.20 ή 13.56	Σύνολο
Ανδρες	2,4%	48,8%	48,8%	100%
Γυναίκες	0,0%	30,1%	69,9%	100%
Σύνολο	0,8%	36,3%	62,9%	100%

στιγμή, τα υψηλότερα ποσοστά φυσιολογικής βιταμίνης B12 (>86.4%), active B12 (83.1%) και φυλλικού οξέος (>36.5%) (χρησιμοποιείται ανισότητα, με βάση το σκεπτικό ότι ακόμα και οι αυξημένες τιμές των εν λόγω δεικτών θα μπορούσαν ίσως να θεωρηθούν ως αντιπροσωπευτικές επαρκών αποθεμάτων, άρα «μη παθολογικές» για τους εν λόγω δείκτες). Στην ηλικιακή κατηγορία των 60-69 ετών προκύπτει ένα ενδιαφέρον εύρημα σε ό,τι αφορά το ρόλο του φύλου. Ενώ στους άνδρες το πλήθος των φυσιολογικών και των παθολογικών (αυξημένων) μετρήσεων ομοκυστεΐνης επιμερίζεται ισότιμα στις δύο αντίστοιχες κατηγορίες (48.8% έκαστο), στις γυναίκες το ποσοστό των παθολογικών (αυξημένων) τιμών ομοκυστεΐνης (69.9%) είναι υπερδιπλάσιο από το αντίστοιχο ποσοστό των φυσιολογικών τιμών (30.1%). Η διαφορά στον τρόπο με τον οποίο κατανέμονται οι τιμές ομοκυστεΐνης στις τρεις κατηγορίες ανάμεσα στα δύο φύλα προκύπτει ότι είναι στατιστικώς σημαντική ($p=0.04$).

Στην αμέσως επόμενη ηλικιακή κατηγορία των 70-79 ετών, υπάρχουν 165 διαθέσιμες μετρήσεις ομοκυστεΐνης, χάρη στις οποίες προκύπτει ένα ποσοστό κάλυψης της τάξεως του 73% επί του συνόλου των 226 ατόμων αυτών των ηλικιών. Η αύξηση της ηλικίας (συγκριτικά με την προηγούμενη ηλικιακή ομάδα) οδηγεί σε περαιτέρω

επιδείνωση του ποσοστού των φυσιολογικών τιμών ομοκυστεΐνης το οποίο πλέον ελαττώνεται στο 26.1%, χωρίς να υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα (24.3% στους άνδρες, 27.4% στις γυναίκες). Αντιθέτως το ποσοστό των παθολογικών τιμών αυξάνεται στα επίπεδα του 73.9% και είναι κατά 11 ποσοστιαίες μονάδες πιο αυξημένο σε σχέση με τα άτομα νεότερης ηλικίας. Σε αντίθεση με την ηλικιακή ομάδα των 60-69 ετών (που, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, χαρακτηρίζεται από τις καλύτερες δυνατές μετρήσεις βιταμίνης B12, active B12 και ομοκυστεΐνης ανάμεσα στο σύνολο των

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της Hcy κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών p=0.66				
70-79 ετών				
	Hcy<5.46 ή 4.44	5.46 ή 4.44≤Hcy≤16.20 ή 13.56	Hcy>16.20 ή 13.56	Σύνολο
Ανδρες	0	17	53	70
Γυναίκες	0	26	69	95
Σύνολο	0	43	122	165

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της Hcy κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 70-79 ετών				
70-79 ετών				
	Hcy<5.46 ή 4.44	5.46 ή 4.44≤Hcy≤16.20 ή 13.56	Hcy>16.20 ή 13.56	Σύνολο
Ανδρες	0,0%	24,3%	75,7%	100%
Γυναίκες	0,0%	27,4%	72,6%	100%
Σύνολο	0,0%	26,1%	73,9%	100%

ατόμων), στην ηλικιακή κατηγορία των 70-79 ετών η «επιδείνωση» των ποσοστών της ομοκυστεΐνης συνοδεύεται από αντίστοιχο «εξορθολογισμό» των φυσιολογικών ποσοστών της βιταμίνης B12 (>74.3%), της active B12 (73.4%) και του φυλλικού οξέος (>35.2%). Ώστε φαίνεται λοιπόν ξεκάθαρα, ότι οι μεταβολές των τριών δεικτών δεν είναι ανεξάρτητες αλλά επηρεάζονται μεταξύ τους, ακριβώς με τον τρόπο που προβλέπεται εκ της θεωρητικής γνώσεως (ευεργετικός ρόλος βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος στην ελάττωση της ομοκυστεΐνης). Δηλαδή, στις ηλικίες 70-79 ετών που τα αποθέματα βιταμίνης B12, active B12 και φυλλικού οξέος παύουν να είναι τόσο ικανοποιητικά όσο είναι στις νεότερες ηλικίες (60-69 ετών) τα επίπεδα της βλαπτικής ομοκυστεΐνης αυξάνουν, όπως θα μπορούσε να προβλέψει κάποιος πολύ εύκολα επί τη βάσει θεωρητικών και μόνο γνώσεων. Στην ηλικιακή ομάδα των συμμετεχόντων που περιλαμβάνει άτομα 70-79 ετών, η διαφορά στην κατανομή των τιμών ανάμεσα στα δύο φύλα δεν είναι στατιστικά σημαντική (**p=0.66**).

Στην γηραιότερη κατηγορία των συμμετεχόντων, που περιλαμβάνει αποκλειστικά και μόνο άτομα **άνω των 80 ετών**, προέκυψαν ακριβώς **100** διαθέσιμες μετρήσεις των επιπέδων της ομοκυστεΐνης στους συμμετέχοντες, το οποίο μεταφράζεται σε ένα ποσοστό κάλυψης άνω του **78%** επί του συνόλου των 128 ατόμων αυτής της ηλικιακής κατηγορίας. Στα άτομα αυτής της προχωρημένης ηλικίας, συνεχίζει να

Κατανομή απόλυτων συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της Hcy κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 80+ ετών p=0.60				
80+ ετών				
	Hcy<5.46 ή 4.44	5.46 ή 4.44≤Hcy≤16.20 ή 13.56	Hcy>16.20 ή 13.56	Σύνολο
Ανδρες	0	7	40	47
Γυναίκες	0	6	47	53
Σύνολο	0	13	87	100

Κατανομή σχετικών συχνοτήτων των εργαστηριακών μετρήσεων της Hcy κατά φύλο και στο σύνολο για την ηλικιακή ομάδα 80+ ετών				
80+ ετών				
	Hcy<5.46 ή 4.44	5.46 ή 4.44≤Hcy≤16.20 ή 13.56	Hcy>16.20 ή 13.56	Σύνολο
Ανδρες	0,0%	14,9%	85,1%	100%
Γυναίκες	0,0%	11,3%	88,7%	100%
Σύνολο	0,0%	13,0%	87,0%	100%

εμφανίζεται η προαναφερθείσα πτωτική τάση του ποσοστού των φυσιολογικών τιμών ομοκυστεΐνης που αναδείχθηκε κατά τη σύγκριση των δύο προηγούμενων ηλικιακών κατηγοριών μεταξύ τους (60-69 και 70-79 ετών). Το ποσοστό των φυσιολογικών τιμών ομοκυστεΐνης, ανεξαρτήτως φύλου, κατέρχεται πλέον στο εξαιρετικό χαμηλό επίπεδο του **13%**. Μόνο **1 στα 8** άτομα της που διανύουν τα βαθιά τους γεράματα έχουν ανέπαφα τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στο σώμα τους. Το υπόλοιπο **87%** των μετρήσεων αφορά παθολογικές τιμές, οι οποίες τοποθετούνται καθ' ολοκληρίαν στην κατηγορία των παθολογικά αυξημένων τιμών. Κατ' αντιστοιχία της περιγραφής που έγινε στις δύο προηγούμενες ηλικιακές κατηγορίες, επισημαίνεται ότι η ηλικιακή ομάδα άνω των 80 ετών (που εμφανίζει τα χειρότερα δυνατά ποσοστά ομοκυστεΐνης) είναι η «ίδια» που εμφανίζει τα χειρότερα δυνατά ποσοστά βιταμίνης B12 (**>68.6%**), active B12 (**59.4%**) και φυλλικού οξέος (**>24.6%**), και αυτό μόνο τυχαίο δεν μπορεί να θεωρηθεί με δεδομένη την αποδεδειγμένη στενότερη βιοχημική σχέση των τριών αυτών ουσιών η οποία επαληθεύεται με απόλυτη συνέπεια στους αριθμούς αυτής της μελέτης. Τα ποσοστά

ομοκυστεΐνης στους υπερήλικες (>80 ετών) είναι εξίσου καταποντισμένα και στα δύο φύλα και δεν υπάρχει κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ τους ($p=0.60$).

Όπως επισημάνθηκε και στην εισαγωγή αυτής της ενότητας, με δεδομένη τη σχετική επάρκεια αποθεμάτων βιταμίνης B12 στο πληθυσμιακό δείγμα (φθίνουσα βέβαια όσο αυξάνει η ηλικία), ο ισχυρότερος ρυθμιστής της τριάδας «βιταμίνης B12 - φυλλικό οξύ - ομοκυστεΐνη» φαίνεται ότι είναι το **φυλλικό οξύ**. Η ελαφρά πτωτική τάση των αποθεμάτων της βιταμίνης B12 με την αύξηση της ηλικίας δεν μοιάζει να είναι αρκετά ισχυρή ώστε να δικαιολογεί τα εντυπωσιακά αυξημένα ποσοστά παθολογικών τιμών ομοκυστεΐνης στους υπερήλικες από μόνη της[41, 60, 104]. Αντιθέτως η συνδυασμένη επίδραση τόσο α) των χαμηλών ποσοστών φυσιολογικών τιμών φυλλικού οξέος όσο και β) της ασθενούς επίδρασης της πτώσης των επιπέδων της βιταμίνης B12, μπορούν να εξηγήσουν σε επαρκές επίπεδο γιατί διαμορφώνεται κατ' αυτόν τον άσχημο τρόπο η κατάσταση στις τιμές της ομοκυστεΐνης στο δείγμα[74]. Το μεγαλύτερο πρόβλημα του πληθυσμού στον οποίο επικεντρώθηκε αυτή η μελέτη φαίνεται ότι δεν είναι άλλο από τα σχεδόν εξαντλημένα αποθέματα φυλλικού οξέος στον οργανισμό των ηλικιωμένων συμμετεχόντων, κυρίως των υπερηλικών (>80 ετών). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να αναστέλλονται, σε σημαντικό βαθμό, όλες εκείνες οι προστατευτικές για τον οργανισμό μεταβολικές διεργασίες που καθιστούν το σώμα ικανό να αδρανοποιήσει την ομοκυστεΐνη, μετατρέποντάς την σε μεθειονίνη, με αποτέλεσμα αυτή να συσσωρεύεται και να ασκεί ανενόχλητη την καταστροφική της δράση. Από τα στοιχεία που έχουν να κάνουν με τον επιπολασμό των νοσημάτων (παρατίθενται στην αντίστοιχη ενότητα) φαίνεται επίσης ότι στο πληθυσμιακό αυτό δείγμα, που χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα αυξημένα ποσοστά παθολογικών τιμών ομοκυστεΐνης, τα καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν ένα πρωταγωνιστικό ρόλο και αυτό είναι κάτι που αναμένεται με βάση τη βλαπτική δράση της ομοκυστεΐνης ειδικά επί του καρδιαγγειακού.

Για να τεκμηριωθεί η ισχυρή αυτή υποψία περί του κρίσιμου ρόλου ειδικά του φυλλικού οξέος στη διαμόρφωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης διενεργήθηκε μια εξειδικευμένη στατιστική επεξεργασία κατά την οποία απομονώθηκαν σε ένα ξεχωριστό

σύνολο τα άτομα εκείνα για τα οποία υπήρχαν διαθέσιμες τιμές και του φυλλικού οξέος και της ομοκυστεΐνης. Άτομα στα οποία είχε υπολογιστεί είτε μόνο το φυλλικό οξύ (αλλά όχι η ομοκυστεΐνη), είτε μόνο η ομοκυστεΐνη (αλλά όχι το φυλλικό οξύ),

ΦΥΛΛΙΚΟ ΟΞΥ	ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗ		
	Φυσιολογική κατηγορία τιμών	Υψηλή κατηγορία τιμών	Σύνολο
Χαμηλή κατηγορία τιμών	43 (69,9)	193 (166,1)	236
Φυσιολογική κατηγορία τιμών	59 (38,2)	70 (90,8)	129
Υψηλή κατηγορία τιμών	13 (6,8)	10 (16,2)	23
Σύνολο	115	273	388

Pearson's χ^2 statistic 38,75
 Βαθμοί ελευθερίας (3-1)(2-1)=2
 Τιμή κριτηρίου p-value <0.0001

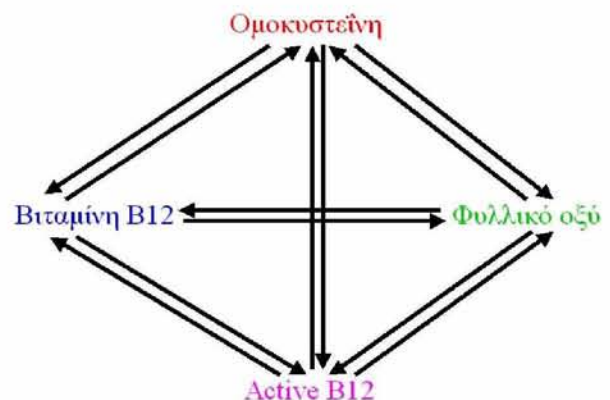
προφανώς δεν συμπεριλαμβάνονται σε αυτή την ειδική υποομάδα. Το πλήθος των ατόμων στα οποία επετεύχθη ποσοτικός προσδιορισμός τόσο του φυλλικού οξέος όσο και της

ομοκυστεΐνης ανέρχεται στα 388 άτομα και πρόκειται, ουσιαστικά, για μια ομάδα ατόμων σχεδόν ταυτόσημη με αυτή στην οποία έγιναν οι μετρήσεις μόνο της ομοκυστεΐνης (εξαιρέθηκε μόνο ένας συμμετέχοντας που ναι μεν είχε γνωστή τιμή ομοκυστεΐνης, αλλά όχι και φυλλικού οξέος). Έγινε διάταξη των αντίστοιχων κατηγοριών των δύο δεικτών σε έναν πίνακα 2x3 και εκτελέστηκε η δοκιμασία χ^2 . Από την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά πολύ σημαντική διαφορά μεταξύ των τιμών του φυλλικού οξέος και των τιμών της ομοκυστεΐνης ($p<0.0001$). Συγκεκριμένα παρατηρείται μια σχέση αντιστρόφως ανάλογη κατά την οποία οι χαμηλές – φυσιολογικές τιμές του ενός δείκτη (οποιουδήποτε εκ των δύο) συνοδεύονται από αντίστοιχες αυξημένες – παθολογικές τιμές του άλλου δείκτη. Για παράδειγμα στην κατηγορία εκείνη των ατόμων με χαμηλές τιμές φυλλικού οξέος (η πρώτη γραμμή του πίνακα), κυριαρχούν σε μεγάλο βαθμό οι ταυτόχρονες υψηλές τιμές ομοκυστεΐνης στα ίδια άτομα, σε ποσοστό >80%. Αντιθέτως στις περιπτώσεις εκείνες που τα επίπεδα του φυλλικού οξέος είναι φυσιολογικά ή ακόμα και αυξημένα (η δεύτερη και η τρίτη γραμμή του πίνακα), οι τιμές της ομοκυστεΐνης παύουν να είναι τόσο υψηλές και επανέρχονται στην πλειονότητά τους προς τη φυσιολογική κατηγορία.

Βιταμίνη B12, φυλλικό οξύ και ομοκυστεΐνη – Σχετίζονται, σε αυτή τη μελέτη, μεταξύ τους;

Από τη λεπτομερή περιγραφή των αποτελεσμάτων για κάθε έναν από τους εργαστηριακούς δείκτες με τους οποίους ασχολήθηκε η παρούσα έρευνα, προκύπτει μια πολύ κατανοητή εικόνα σχετικά με τα επίπεδα ξεχωριστά των θυρεοειδικών ορμονών, ξεχωριστά της βιταμίνης B12, ξεχωριστά του φυλλικού οξέος και ξεχωριστά της ομοκυστεΐνης όχι μόνο στον γενικό πληθυσμό αλλά και σε οποιαδήποτε ειδική υποκατηγορία ατόμων (π.χ. γυναίκες άνω των 80 ετών, άνδρες 60-69 ετών κοκ). Η παράθεση των αποτελεσμάτων κατ' αυτόν τον αναλυτικό τρόπο που χρησιμοποιήθηκε στις προηγούμενες σελίδες εξυπηρετεί σίγουρα την εύκολη εποπτεία των αποτελεσμάτων κατά εργαστηριακό δείκτη και επιτρέπει τη διενέργεια οποιασδήποτε σύγκρισης μεταξύ τυχαίων υποκατηγοριών ατόμων βάσει φύλου και ηλικίας (π.χ. σύγκριση των επιπέδων της active B12 σε άνδρες 70-79 ετών με τα επίπεδα της active B12 σε γυναίκες άνω των 80 ετών). Παρά τα προφανή πλεονεκτήματα, η υιοθέτηση αυτή της μεθοδολογίας είναι αποσπασματική γιατί εστιάζει στον κάθε δείκτη ξεχωριστά και μειονεκτεί στη δυνατότητά της να αναδείξει την ταυτόχρονη αλληλεπίδραση των δεικτών αυτών μεταξύ τους καθώς επίσης και το βαθμό αυτής της αλληλεπίδρασης (εξαιρώντας τις θυρεοειδικές ορμόνες, που αποτελούν από μόνες τους μια ανεξάρτητη κατηγορία δεικτών).

Στην τελευταία ενότητα του γενικού μέρους παρουσιάστηκε, με πολύ απλό τρόπο, το σύνολο των πιο θεμελιωδών θεωρητικών γνώσεων βιοχημείας που προσδιορίζει τη “συμπεριφορά” της βιταμίνης B12, της active B12, του φυλλικού οξέος και της ομοκυστεΐνης εντός του ανθρώπινου σώματος. Όπως φάνηκε, η αλληλεπίδραση αυτών των τεσσάρων χημικών ουσιών μεταξύ



τους είναι επιστημονικώς πλήρως τεκμηριωμένη και επομένως δεν μπορεί να αγνοηθεί στα πλαίσια αυτής της έρευνας. Με σκοπό την όσο το δυνατόν πιο ολοκληρωμένη και εξαντλητική ανάδειξη (από άποψη ενδεχομένων) της υπαρκτής αυτής αλληλεπίδρασης οποιουδήποτε δείκτη εκ των τεσσάρων με οποιονδήποτε άλλο δείκτη εκ των υπολοίπων (B12-active B12, B12-φυλλικό οξύ, B12-ομοκυστεΐνη, active B12-φυλλικό οξύ, active B12-ομοκυστεΐνη, φυλλικό οξύ-ομοκυστεΐνη) λήφθηκε η απόφαση να γίνει περαιτέρω επεξεργασία των στατιστικών στοιχείων με πιο σύνθετη μεθοδολογία που είναι διαφορετική από αυτή που χρησιμοποιήθηκε για τον κάθε δείκτη ξεχωριστά.

Στις αντίστοιχες ενότητες του ειδικού μέρους, που αφορούν τον κάθε δείκτη ξεχωριστά, προέκυψαν κάποια ενδιαφέροντα ευρήματα συνδυαστικού χαρακτήρα για τους δείκτες ενδιαφέροντος της παρούσας έρευνας. Για παράδειγμα, στην ενότητα περιγραφής των αποτελεσμάτων σχετικά με τη βιταμίνη B12, διαπιστώθηκε η απουσία ισοδυναμίας που υπάρχει ανάμεσα στη συμβατική μέτρηση της βιταμίνης B12 και στη μέτρηση της active B12 και φάνηκε ότι η χρήση εκάστου δείκτη εξυπηρετεί, παρεμφερή αλλά διακριτό σκοπό[53]. Κάποιες περαιτέρω πληροφορίες για τον κρίσιμο ρόλο του φυλλικού οξέος και την αλληλεπίδρασή του με την ομοκυστεΐνη παρουσιάστηκαν στην ενότητα της ομοκυστεΐνης και φάνηκε πόσο προστατευτικός τελικά είναι ο ρόλος των επαρκών αποθεμάτων φυλλικού οξέος στην αποτροπή συσσώρευσης της βλαπτικής ομοκυστεΐνης (εύρημα το οποίο είναι καθ' όλα αναμενόμενο και μόνο εκ της θεωρίας). Στην παρούσα ενότητα θα επιχειρηθεί μια πιο οργανωμένη και συστηματοποιημένη παράθεση αποτελεσμάτων που έχουν να κάνουν αποκλειστικά και μόνο με το συνδυασμό των δεικτών αυτών μεταξύ τους και θα γίνει προσπάθεια να εκτιμηθεί στατιστικά η ισχύς αυτής της αλληλεπίδρασης, αν αυτή υφίσταται.

Από το σύνολο των επεξεργασμένων βιολογικών δειγμάτων που ελήφθησαν από τους 517 συναινέσαντες συμμετέχοντες, προέκυψε ένα πλήθος εργαστηριακών μετρήσεων όλων των δεικτών της παρούσας μελέτης το οποίο ανήλθε στις 3251 διαθέσιμες τιμές. Όπως αναφέρθηκε στην ενότητα της μεθοδολογίας, ο αριθμός αυτός επιμερίζεται ανισότιμα στον κάθε εργαστηριακό δείκτη, ενώ οι 1748 τιμές αφορούν τους επίμαχους δείκτες ενδιαφέροντος της παρούσας ενότητας (βιταμίνη B12: 486, active

B12: 372, φυλλικό οξύ: 501, ομοκυστεΐνη: 389). Οι 1748 αυτές μετρήσεις απομονώθηκαν σε ένα ξεχωριστό υποσύνολο και στη συνέχεια έγινε διαχωρισμός τους σε αυτές που ήταν **φυσιολογικές** και σε αυτές που ήταν **παθολογικές**. Η συγκεκριμένη μεθοδολογία για τον έλεγχο της αλληλεπίδρασης των δεικτών αυτών μεταξύ τους επιβάλλει την αξιοποίηση αποκλειστικά των παθολογικών τιμών γιατί μόνο σε αυτές τις περιπτώσεις καθίσταται εφικτή η διενέργεια ελέγχου για να διαπιστωθεί εάν η μεταβλητότητα του ενός δείκτη επηρεάζει τη μεταβλητότητα των άλλων δεικτών ώστε να τον εκτρέπει εκτός του φυσιολογικού εύρους (είτε προς τα πάνω, είτε προς τα κάτω). Επί του συνόλου των **1748** εργαστηριακών μετρήσεων των τεσσάρων αυτών δεικτών λοιπόν, διαπιστώθηκε ότι οι **838** ήταν οι παθολογικές (είτε ανώτερες του φυσιολογικού, είτε κατώτερες του φυσιολογικού). Από αυτές τις 838 παθολογικές μετρήσεις οι **343** αφορούσαν άνδρες και οι υπόλοιπες **495** γυναίκες (προς αποφυγή λανθασμένων συμπερασμάτων, υπενθυμίζεται ότι η αναλογία ανδρών:γυναικών στο πληθυσμιακό δείγμα είναι σχεδόν ίση με 2:3).

Μεταξύ των **ανδρών**, οι **343** παθολογικές μετρήσεις κατανέμονται ως εξής: **43** για τη βιταμίνη B12, **44** για την Active B12, **142** για το φυλλικό οξύ και **114** για την ομοκυστεΐνη. Επισημαίνεται, για άλλη μια φορά, ότι το πλήθος των παθολογικών μετρήσεων του ενός δείκτη δεν είναι ευθέως συγκρίσιμο με το αντίστοιχο πλήθος κάποιου άλλου δείκτη, επειδή ο αριθμός των επιτυχημένων εργαστηριακών προσδιορισμών δεν είναι ίσος για τις τέσσερις ουσίες. Η σύγκριση αυτή είναι εφικτή

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΤΙΜΩΝ ΚΑΤΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΔΕΙΚΤΗ (ΑΠΟΛΥΤΗ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ) [ΜΟΝΟ ΑΝΔΡΕΣ]				
ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	Βιταμίνη B12	Active B12	Φυλλικό οξύ	Ομοκυστεΐνη
60 - 69 ετών	6 11,5%	8 21,1%	36 66,7%	21 51,2%
70 - 79 ετών	23 25,3%	18 28,1%	60 65,2%	53 75,7%
80+ ετών	14 25,5%	18 41,9%	46 78,0%	40 85,1%
Σύνολο ♂	43 21,7%	44 30,3%	142 69,3%	114 72,2%

Ποσοστά αναχθέντα επί του συνόλου των **διαθέσιμων** εργαστηριακών μετρήσεων (ανδρών) για τη συγκεκριμένη ηλικιακή κατηγορία και για το συγκεκριμένο εργαστηριακό δείκτη. Τα ποσοστά αυτά δηλαδή αντιπροσωπεύουν την αναλογία των ανδρών που είχαν παθολογικές τιμές του εκάστοτε δείκτη επί του συνόλου των **ανδρών** της ίδιας ηλικιακής κατηγορίας στους οποίους αναλύθηκε επιτυχώς ο εν λόγω δείκτης.

μόνο με από την αξιολόγηση των σχετικών συχνοτήτων (των ποσοστών δηλαδή) μεταξύ τους, γι' αυτό και παρατίθενται. Από τα συγκεντρωτικά στοιχεία του πίνακα που αφορούν το ανδρικό φύλο, προκύπτει ότι για κάθε έναν από τους εργαστηριακούς δείκτες, υπάρχει μια ευθεία αύξηση του ποσοστού των παθολογικών τιμών με την άνοδο της ηλικίας. Το εύρημα αυτό δεν ισχύει απόλυτα μόνο στην περίπτωση του φυλλικού οξέος, όπου η επιδείνωση των μετρήσεων φαίνεται να προκύπτει κυρίως στις προχωρημένες ηλικίες (80+ και μετά) και όχι νωρίτερα. Επιπλέον, παρατηρείται ότι τα επίπεδα της βιταμίνης B12 παρουσιάζουν, επίσης, επιδείνωση ως συνέπεια της ανόδου της ηλικίας, αλλά αυτή η επιδείνωση φαίνεται να ολοκληρώνεται στην 8^η δεκαετία της ζωής (70-79 ετών), αφού παρουσιάζεται μια τάση στασιμότητας του εν λόγω δείκτη από εκεί και μετά. Υπενθυμίζεται ότι το ηλικιακό εύρος του πληθυσμιακού δείγματος περιλαμβάνει άτομα μέχρι 100 ετών (η μεγαλύτερη συμμετέχουσα της μελέτης). Σε ό,τι έχει να κάνει τόσο με την active B12 όσο και με την ομοκυστεΐνη δεν παρατηρείται κάποιο αξιόλογο εύρημα.

Σε ό,τι αφορά την ομάδα των **γυναικών**, οι **495** παθολογικές μετρήσεις κατανέμονται ως εξής: **70** για τη βιταμίνη B12, **57** για την Active B12, **194** για το φυλλικό οξύ και **174** για την ομοκυστεΐνη. Από τα συγκεντρωτικά στοιχεία του πίνακα που αφορούν αποκλειστικά το γυναικείο φύλο, προκύπτει ότι η ίδια (γραμμικού τύπου) επιδείνωση των εργαστηριακών δεικτών ισχύει και σε αυτή την περίπτωση, χωρίς να παρατηρείται κάποια από τις δύο ιδιαιτερότητες που παρουσίαζε το ανδρικό φύλο. Από

ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΩΝ ΤΙΜΩΝ ΚΑΤΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟ ΔΕΙΚΤΗ (ΑΠΟΛΥΤΗ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΗ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ) [ΜΟΝΟ ΓΥΝΑΙΚΕΣ]				
ΗΛΙΚΙΑΚΗ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	Βιταμίνη B12	Active B12	Φυλλικό οξύ	Ομοκυστεΐνη
60 - 69 ετών	15 14,7%	12 15,0%	65 61,9%	58 69,9%
70 - 79 ετών	32 26,0%	24 25,5%	80 64,5%	69 72,6%
80+ ετών	23 36,5%	21 39,6%	49 73,1%	47 88,7%
Σύνολο ♀	70 24,3%	57 25,1%	194 65,5%	174 75,3%

Ποσοστά αναχθέντα επί του συνόλου των **διαθέσιμων** εργαστηριακών μετρήσεων (γυναικών) για τη συγκεκριμένη ηλικιακή κατηγορία και για το συγκεκριμένο εργαστηριακό δείκτη. Τα ποσοστά αυτά δηλαδή αντιπροσωπεύουν την αναλογία των γυναικών που είχαν παθολογικές τιμές του εκάστοτε δείκτη επί του συνόλου των **γυναικών** της ίδιας ηλικιακής κατηγορίας στις οποίες αναλύθηκε επιτυχώς ο εν λόγω δείκτης.

τη σύγκριση των ποσοστών της κάθε ηλικιακής κατηγορίας, προκύπτει ότι όλοι οι δείκτες – ανεξαιρέτως – επιδεινώνονται κατά τρόπο ομοιόμορφο, με την άνοδο της ηλικίας. Οι γυναίκες εμφανίζουν, κατά μέσο όρο, **χειρότερες** τιμές βιταμίνης B12 από τους άνδρες, **καλύτερες** τιμές active B12, **καλύτερες** τιμές φυλλικού οξέος και **χειρότερες** τιμές ομοκυστεΐνης με μοναδική εξαίρεση την ηλικιακή ομάδα των 70-79 ετών (και μόνο για την ομοκυστεΐνη) αφού στη συγκεκριμένη υποομάδα οι τιμές των γυναικών είναι ελαφρώς **καλύτερες** από τις αντίστοιχες των ανδρών της ίδιας ηλικίας. Από τη συγκριτική αξιολόγηση του πίνακα των παθολογικών τιμών των ανδρών με τον αντίστοιχο πίνακα των γυναικών επιβεβαιώνεται η ιατρική άποψη που θέλει την έλλειψη φυλλικού οξέος να είναι μια κατάσταση πολύ πιο συχνή από την έλλειψη βιταμίνης B12 στην καθημερινή κλινική πράξη.

Για τον έλεγχο της στατιστικής σημαντικότητας, οι παθολογικές μετρήσεις που προέκυψαν για το κάθε φύλο ταξινομήθηκαν στον ίδιο πίνακα (και των τεσσάρων επίμαχων δεικτών, **ταυτόχρονα**) με βάση την κατανομή τους στις αντίστοιχες ηλικιακές κατηγορίες (60-69 ετών, 70-79 ετών, 80+ ετών). Στη συνέχεια διενεργήθηκε **ANOVA test** με σκοπό να συγκριθούν οι τρεις υποκατηγορίες του κάθε δείκτη (οι ηλικιακές κατηγορίες δηλαδή), με όλες τις υπόλοιπες (αντίστοιχες) ηλικιακές υποκατηγορίες των υπολοίπων τριών δεικτών, σε μια διαδικασία που περιλαμβάνει δεκάδες διαφορετικές ταυτόχρονες συγκρίσεις (π.χ. σύγκριση παθολογικών τιμών για το φυλλικό οξύ με τις παθολογικές τιμές της active B12 στις ηλικίες 60-69 ετών, σύγκριση παθολογικών τιμών για την active B12 με τις παθολογικές τιμές της ομοκυστεΐνης στις ηλικίες 80+ ετών, σύγκριση παθολογικών τιμών για το φυλλικό οξύ με τις παθολογικές τιμές της ομοκυστεΐνης στις ηλικίες 70-79 ετών κ.ο.κ.).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Anova test των ανδρών για τον έλεγχο των αλληλεπιδράσεων, ανάμεσα σε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς των τεσσάρων ουσιών (Βιταμίνη B12, Active B12, φυλλικό οξύ, ομοκυστεΐνη), **στατιστικά σημαντική** αναδεικνύεται η αλληλεπίδραση μεταξύ **φυλλικού οξέος με τη βιταμίνη B12** και η αλληλεπίδραση ανάμεσα στο **φυλλικό οξύ και την Active B12**. **Οριακά στατιστικά σημαντικές** (ενδεικτικές, $p \sim 0.10$), αναδεικνύονται οι αλληλεπιδράσεις της **βιταμίνης**

B12 με την ομοκυστεΐνη[41] και της Active B12 με την ομοκυστεΐνη. Μη στατιστικά σημαντικοί είναι οι υπόλοιποι δύο συνδυασμοί, δηλαδή η αλληλεπίδραση φυλλικού οξέος με την ομοκυστεΐνη και η αλληλεπίδραση της βιταμίνης B12 με την Active B12.

Σχολιάζοντας τα ευρήματα αυτά, θα μπορούσε κάποιος να αποδώσει τις στατιστικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις (φυλλικό οξύ με βιταμίνη B12 και φυλλικό οξύ με Active B12), σε θέματα που έχουν να κάνουν ίσως με τις **διατροφικές συνήθειες** του πληθυσμού της μελέτης. Οι κύριες πηγές διατροφικής πρόσληψης φυλλικού οξέος είναι – κατά κύριο λόγο – τα λαχανικά. Αντιθέτως, οι βασικές πηγές για τη βιταμίνη B12 (άρα και της active B12) είναι – σε μεγάλο βαθμό – το κρέας και τα ψάρια[36]. Είναι πιθανό ότι η υιοθέτηση είτε μιας χορτοφαγικής (↑φυλλικό οξύ, ↓βιταμίνη B12) είτε μιας κρεατοφαγικής διαίτας (↑βιταμίνη B12, ↓φυλλικό οξύ) εκτρέπει την ισορροπία των δύο αυτών θρεπτικών ουσιών είτε προς τη μία είτε προς την άλλη κατεύθυνση, γεγονός που μεταφράζεται σε στατιστικό επίπεδο ως αλληλεπίδραση των δύο ουσιών. Σε ό,τι αφορά τις οριακά σημαντικές αλληλεπιδράσεις (βιταμίνη B12 με ομοκυστεΐνη και active B12 με ομοκυστεΐνη), το εύρημα αυτό είναι μάλλον αναμενόμενο επί τη βάση της θεωρίας που θέλει τη βιταμίνη B12 (άρα και την active B12) να ασκούν **ευεργετική δράση στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης** στην αντίδραση της συνθετάσης της μεθειονίνης

ANOVA test μόνο των παθολογικών τιμών	ΑΝΔΡΕΣ				
ΔΕΙΚΤΗΣ	n	Mean	SE	Pooled SE	SD
Φυλλικό οξύ	3	47,3	6,96	6,52	12,1
Ομοκυστεΐνη	3	38,0	9,29	6,52	16,1
Βιταμίνη B12	3	14,3	4,91	6,52	8,5
Active B12	3	14,7	3,33	6,52	5,8
Source of variation	Sum squares	DF	Mean square	F-statistic	p-value
f (ΔΕΙΚΤΗΣ)	2510,9	3	837,0	6,56	0,0150
Residual	1020,0	8	127,5		
Total	3530,9	11			
Tukey Contrast	Difference	95% Confidence Interval		(σημαντικό) (σημαντικό) (οριακά σημαντικό) (οριακά σημαντικό)	
Φυλλικό οξύ - Ομοκυστεΐνη	9,3	-20,2	to 38,9		
Φυλλικό οξύ - Βιταμίνη B12	33,0	3,5	to 62,5		
Φυλλικό οξύ - Active B12	32,7	3,1	to 62,2		
Ομοκυστεΐνη - Βιταμίνη B12	23,7	-5,9	to 53,2		
Ομοκυστεΐνη - Active B12	23,3	-6,2	to 52,9		
Βιταμίνη B12 - Active B12	-0,3	-29,9	to 29,2		

(ομοκυστεΐνη → μεθειονίνη) που περιγράφηκε στην τελευταία ενότητα του γενικού μέρους. Τέλος, σε ό,τι αφορά τις στατιστικά μη σημαντικές αλληλεπιδράσεις ενδιαφέρον παρουσιάζει μόνο η απουσία σχέσης μεταξύ φυλλικού οξέος – ομοκυστεΐνης. Η ανύπαρκτη σχέση μεταξύ βιταμίνης B12 – active B12 είναι ίσως αναμενόμενο να μην δίνει στατιστική σημαντικότητα, γιατί επί της ουσίας δεν πρόκειται για δύο ανεξάρτητους δείκτες, αλλά για διαφορετικές μορφές της ίδιας ουσίας οι οποίες έχουν κοινή συμπεριφορά μέσα στον ανθρώπινο σώμα και επομένως κινούνται παράλληλα. Στην περίπτωση όμως της σχέσης του φυλλικού οξέος με την ομοκυστεΐνη το εύρημα αυτό θεωρείται μάλλον μη αναμενόμενο και δεν βρίσκεται σε συμφωνία με το αντίστοιχο εύρημα που παρουσιάστηκε στην ενότητα της ομοκυστεΐνης (στην αμέσως προηγούμενη ενότητα). Πρέπει να επισημανθεί ότι υπάρχουν ουσιώδεις **διαφορές σε επίπεδο μεθοδολογίας** μεταξύ των δύο περιπτώσεων καθώς στην πρώτη (ενότητα ομοκυστεΐνης, δοκιμασία χ^2) συνεκτιμώνται τόσο οι φυσιολογικές όσο και οι παθολογικές τιμές (μόνο οι αυξημένες όμως), ανεξαρτήτως ηλικίας και μάλιστα και για τα δύο φύλα συγκεντρωτικά, ενώ στη δεύτερη περίπτωση (η παρούσα ενότητα, Anova test) συνεκτιμώνται μόνο οι παθολογικές τιμές (αυξημένες και ελαττωμένες), εξετάζοντας κάθε φύλο χωριστά. Παρ' ολ' αυτά το εύρημα δεν παύει να θεωρείται μη αναμενόμενο. Στην παρούσα μελέτη, συνολικά η στατιστική σημαντικότητα για τον έλεγχο της αλληλεπίδρασης όλων των δεικτών μαζί στους άνδρες προσδιορίζεται στο επίπεδο του 1.5% ($p=0.015$).

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Anova test των γυναικών για τον έλεγχο των αλληλεπιδράσεων, ανάμεσα σε όλους τους πιθανούς συνδυασμούς των τεσσάρων ουσιών, **στατιστικά σημαντική** αναδεικνύεται η αλληλεπίδραση μεταξύ **φυλλικού οξέος και βιταμίνης B12**, μεταξύ **φυλλικού οξέος και Active B12**, μεταξύ **βιταμίνης B12 και ομοκυστεΐνης**[41] και μεταξύ **Active B12 και ομοκυστεΐνης**. **Μη στατιστικά σημαντικοί** είναι οι υπόλοιποι δύο συνδυασμοί, δηλαδή η αλληλεπίδραση **φυλλικού οξέος με την ομοκυστεΐνη** και η αλληλεπίδραση της **βιταμίνης B12 με την Active B12**.

Τα ευρήματα που προκύπτουν από το Anova test στο γυναικείο φύλο είναι σχεδόν πανομοιότυπα με αυτά των ανδρών σε ό,τι αφορά το ποιες ακριβώς

αλληλεπιδράσεις είναι σημαντικές και ποιες όχι. Η αιτιολόγηση της παρουσίας αυτών των αλληλεπιδράσεων υπόκειται στην ίδια τεκμηρίωση με αυτή που αναφέρθηκε και στην περίπτωση των ανδρών παραπάνω. Στην περίπτωση των γυναικών βέβαια, οι δύο χαρακτηριστικές «ενδεικτικές αλληλεπιδράσεις» που εμφανίστηκαν στους άνδρες (βιταμίνη B12 με ομοκυστεΐνη και Active B12 με ομοκυστεΐνη) μεταπίπτουν πλέον από το επίπεδο του «ενδεικτικού» στο επίπεδο του «σημαντικού», γεγονός που ενισχύει την άποψη περί υπαρκτής αλληλεπίδρασης των δύο συγκεκριμένων ουσιών μεταξύ τους, ανεξαρτήτως φύλου. Το δείγμα των γυναικών άλλωστε, υπενθυμίζεται ότι είναι πολυπληθέστερο από αυτό των ανδρών και επομένως μπορεί να θεωρηθεί πιο ισχυρό (στατιστικά) για την τεκμηρίωση της εν λόγω αλληλεπίδρασης. Στην παρούσα μελέτη, συνολικά η στατιστική σημαντικότητα για τον έλεγχο της αλληλεπίδρασης όλων των δεικτών μαζί στις γυναίκες προσδιορίζεται στο επίπεδο του 0.2% ($p=0.0021$).

ANOVA test μόνο των παθολογικών τιμών		ΓΥΝΑΙΚΕΣ			
ΔΕΙΚΤΗΣ	n	Mean	SE	Pooled SE	SD
Φυλλικό οξύ	3	65,3	9,53	6,66	16,5
Ομοκυστεΐνη	3	58,0	6,35	6,66	11,0
Βιταμίνη B12	3	23,0	5,77	6,66	10,0
Active B12	3	19,0	3,61	6,66	6,2
Source of variation	Sum squares	DF	Mean square	F-statistic	p-value
f (ΔΕΙΚΤΗΣ)	5066,0	3	1688,7	12,69	0,0021
Residual	1064,7	8	133,1		
Total	6130,7	11			
Tukey Contrast	Difference	95% Confidence Interval		<div>(σημαντικό)</div> <div>(σημαντικό)</div> <div>(σημαντικό)</div> <div>(σημαντικό)</div>	
Φυλλικό οξύ - Ομοκυστεΐνη	7,3	-22,8	to 37,5		
Φυλλικό οξύ - Βιταμίνη B12	42,3	12,2	to 72,5		
Φυλλικό οξύ - Active B12	46,3	16,2	to 76,5		
Ομοκυστεΐνη - Βιταμίνη B12	35,0	4,8	to 65,2		
Ομοκυστεΐνη - Active B12	39,0	8,8	to 69,2		
Βιταμίνη B12 - Active B12	4,0	-26,2	to 34,2		

Επίλογος

Οι επιδημιολογικοί χαρακτήρες που προσδιορίζουν την υγεία των ηλικιωμένων ατόμων παρουσιάζουν ξεχωριστές ιδιαιτερότητες, που δύσκολα συναντώνται σε άλλες ηλικιακές ομάδες. Η συνύπαρξη πολλών και διαφορετικών νοσημάτων που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους (άλλοτε σιωπηλά, άλλοτε όχι), αλλά και η υιοθέτηση αντίστοιχων πολυάριθμων θεραπευτικών προσεγγίσεων, οδηγούν σε μια κατάσταση που είναι αρκετά δύσκολο να μελετηθεί. Η δυσχέρεια αυτή είναι έκδηλη τόσο από την οπτική γωνία του κλινικού ιατρού που επιχειρεί να θεραπεύσει αυτή την πολύπλοκη κατάσταση, όσο και από την οπτική γωνία του ερευνητή που επιχειρεί να κατανοήσει και να παράγει νέα επιστημονική γνώση πάνω σε αυτή την πολυπλοκότητα. Τα εμπόδια αυτά θα πρέπει να θεωρούνται δεδομένα (άρα μη-τροποποιήσιμα) και δεν θα πρέπει να αποτελούν τροχοπέδη ούτε για τη βελτίωση των θεραπευτικών παρεμβάσεων, ούτε για τον εμπλουτισμό της ιατρικής γνώσης μέσω της έρευνας.

Σύμφωνα με επίσημα στοιχεία της ευρωπαϊκής ένωσης, μέχρι το 2050 ο αριθμός των ηλικιωμένων ατόμων στην Ευρώπη εκτιμάται ότι θα έχει αυξηθεί κατά 70%, ενώ ο αριθμός των ατόμων άνω των 80 ετών κατά 170%. Οι εκτιμήσεις αυτές είναι ιδιαίτερα ανησυχητικές και δεν κάνουν τίποτα παραπάνω από το να προοιωνίζουν έναν συγκλονιστικό μετασχηματισμό των ποσοτικών και ποιοτικών χαρακτηριστικών της σύστασης του πληθυσμού που κατοικεί σε αυτόν τον πλανήτη. Με το προσδόκιμο επιβίωσης να καλπάζει σε όλο και πιο υψηλά επίπεδα και το μέγεθος του γηραιού πληθυσμού να... «πολλαπλασιάζεται» με πρωτόγνωρους ρυθμούς, φαντάζει συνετό να ιεραρχηθούν οι προτεραιότητές μας με τέτοιο τρόπο ώστε να επιτυγχάνεται μια διαρκής εμβάθυνση των γνώσεών μας πάνω στην παθολογία της τρίτης ηλικίας και τη θεραπευτική της. Είναι κάτι παραπάνω από σίγουρο ότι η γνώση αυτή θα «κεφαλαιοποιηθεί» με τον καλύτερο δυνατό τρόπο τόσο στο παρόν, όσο και στο μέλλον.

Στο βαθμό που μπορεί να επιχειρηθεί, με ασφαλή τρόπο, μια γενίκευση των συμπερασμάτων της παρούσας έρευνας στο σύνολο των ατόμων της τρίτης ηλικίας, προκύπτουν αρκετές αξιόλογες διαπιστώσεις. Τα ευρήματα της παρούσας έρευνας που

έχουν να κάνουν με τον επιπολασμό των νοσημάτων συμβάλλουν ουσιαστικά στο να προσδιοριστούν (ποσοτικά και ποιοτικά) οι ακριβείς ανάγκες του πληθυσμού σε υπηρεσίες υγείας, μέσα από την αναγνώριση των κυριότερων αιτιών που γεννούν τη νοσηρότητα και τη θνητότητα στον ηλικιωμένο ασθενή. Η κατανόηση των μεγεθών αυτών επιτρέπει, με τη σειρά της, την υιοθέτηση πολιτικών σε επίπεδο πρόληψης και θεραπείας που επιτρέπουν να σχεδιαστεί και να υλοποιηθεί ένα σύστημα παροχής υπηρεσιών υγείας που θα είναι αποδοτικό και, πάνω απ' όλα, βιώσιμο. Ενδεικτικά, αναφέρονται τα καρδιαγγειακά νοσήματα (από τα κυριότερα αίτια θνησιμότητας) τα οποία συνεχίζουν να αποτελούν βασική πληγή για την υγεία των ηλικιωμένων ανδρών. Στο γυναικείο φύλο, η επιβάρυνση αυτή είναι μεν μικρότερη, υπάρχουν όμως και για τις γυναίκες ανησυχητικές αυξητικές τάσεις που καθιστούν τον κίνδυνο αυτό άκρως υπολογίσιμο τώρα αλλά και στο μέλλον.

Ασφαλής εκτίμηση για τη θυρεοειδική λειτουργία του πληθυσμού θα πρέπει να γίνει με προσοχή γιατί η επιλογή των εργαστηριακών δεικτών σε αυτή την έρευνα (δεικτών σχετικών με τη θυρεοειδική λειτουργία), ναι μεν παρουσιάζει ερευνητικό ενδιαφέρον, έχει όμως αρκετούς περιορισμούς σε επίπεδο κλινικής εφαρμογής δε, αφού η επεξεργασία των δειγμάτων που πραγματοποιήθηκε προσδιορίζει μόνο τα ολικά κλάσματα των ορμονών (TT3, TT4) αντί για τα ελεύθερα (δραστικά) κλάσματα, που θεωρούνται και πιο σύγχρονα και πιο αξιοποιήσιμα. Πάντως, τόσο από τα γενικά στοιχεία του επιπολασμού νοσημάτων (χαμηλός επιπολασμός θυρεοειδοπαθειών ανά φύλο), όσο και από τα λεπτομερή στοιχεία της κάθε θυρεοειδικής ορμόνης, προκύπτει ότι επιτυγχάνεται σχετικώς ικανοποιητική ρύθμιση της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος στον πληθυσμό των ηλικιωμένων.

Σε ό,τι αφορά τους υπόλοιπους εργαστηριακούς δείκτες της μελέτης, στα αποτελέσματα αποτυπώνεται μια πολύ δυσμενής εικόνα σχετικά με τα επίπεδα του φυλλικού οξέος η οποία γίνεται, κυριολεκτικά, απογοητευτική στις μεγάλες ηλικίες. Την ίδια στιγμή, όσον αφορά τη βιταμίνη B12, διαμορφώνεται μια κατάσταση που είναι αισθητά καλύτερη συγκριτικά με αυτή του φυλλικού οξέος. Η Active B12 από τη μεριά της φαίνεται ότι ίσως μπορεί να λειτουργήσει ως ένας χρήσιμος δείκτης που προσφέρει

επιπρόσθετες πληροφορίες για την αξιολόγηση των επιπέδων της βιταμίνης B12 στον οργανισμό, αλλά που δεν χαρακτηρίζεται από απόλυτη ισοδυναμία συγκριτικά με τη συμβατική μέτρηση της βιταμίνης.

Τέλος, τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης, ακολουθούν την ίδια τάση με αυτή του φυλλικού οξέος και διαμορφώνονται σε σαφώς παθολογικά πλαίσια με ό,τι συνεπάγεται αυτό το εύρημα για τον αυξημένο καρδιαγγειακό (και όχι μόνο) κίνδυνο στον πληθυσμό των ηλικιωμένων. Έμμεσες ενδείξεις για αυτόν τον υπαρκτό κίνδυνο φαίνονται άλλωστε και από τα συγκεντρωτικά στοιχεία του επιπολασμού των καρδιαγγειακών νοσημάτων στη μελέτη αυτή (αρτηριακή υπέρταση, έμφραγμα του μυοκαρδίου κλπ). Οι υποψίες ότι τα ανευρεθέντα ανεπαρκή επίπεδα φυλλικού οξέος που παρατηρούνται στον πληθυσμό συμπαρασέρνουν και τελικά διαμορφώνουν τις εξαιρετικά παθολογικές τιμές της ομοκυστεΐνης είναι σίγουρα εύλογες. Η ομοκυστεΐνη, κατά πάσα πιθανότητα, θα συνεχίσει να βρίσκεται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος για αρκετά ακόμη χρόνια. Η καθολικά αρνητική εικόνα των επιπέδων της ουσίας αυτής σε αυτή τη μελέτη μόνο ανησυχία δημιουργεί και θα πρέπει να λειτουργήσει ως μοχλός ώθησης για τη διεξαγωγή περισσότερων μελετών που θα αποσαφηνίσουν το ρόλο της και θα προσδιορίσουν εάν πράγματι προκύπτει μετρήσιμο όφελος από παρεμβάσεις που στοχεύουν στη μείωση των επιπέδων της.

Ανακοινώσεις συνεδρίων

ΕΠΙΠΕΔΑ B12, ΦΥΛΛΙΚΟΥ ΟΞΕΩΣ, ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ ΚΑΙ ACTIVE-B12 ΚΑΙ Η ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΤΟΥΣ, ΣΕ ΔΕΙΓΜΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΝΩ ΤΩΝ 60 ΕΤΩΝ ΣΕ ΕΠΑΡΧΙΑΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Εισαγωγή: Η ομοκυστεΐνη (tHcy) είναι ένα θειούχο αμινοξύ. Ο προσδιορισμός των επιπέδων της αποτελεί βασική εξέταση, αφού τα υψηλά επίπεδα της αποτελούν σημαντικό παράγοντα κινδύνου σε ασθενείς με καρδιαγγειακά και εγκεφαλο-αγγειακά θρομβοεμβολικά επεισόδια, έχουν δε συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου και την παρουσία αθηρωματικής πλάκας. Σοβαρά υψηλές συγκεντρώσεις της, παρατηρούνται σε άτομα με ομοκυστεϊνουρία, αλλά και ψευδώς αυξημένα επίπεδα λόγω μη αποβολής της σε χρόνιες νεφρικές παθήσεις, σε ανοσοκατασταλμένους ή σε άτομα με αντι-«E» αγωγή, που έλαβαν σκευάσματα μονοκλωνικών αντισωμάτων. Επίσης ένα σύνολο βιταμινών όπως B12, Active-B12 (Ac-B12) και φυλλικό οξύ (ΦΟ), συμμετέχουν στο μεταβολισμό της tHcy, ενώ τα επίπεδά της επηρεάζονται από το κάπνισμα και το είδος της διατροφής. **Σκοπός:** Η καταγραφή και αποτύπωση των επιπέδων των B12, ΦΟ, tHcy, και Ac-B12 σε πληθυσμιακό δείγμα ηλικιωμένων > 60 ετών, μίας γεωγραφικά οριοθετημένης περιοχής στη Κεντρική Ελλάδα και η διερεύνηση της συσχέτισης των μεταβλητών αυτών μεταξύ τους σε σχέση με την ηλικία και το φύλο. **Μέθοδος-Υλικό:** Το υλικό 517 φυγοκεντρημένων ορών [59% από γυναίκες (Γ) και 41% από άντρες (Α)], κατηγοριοποιήθηκε σε 3 ηλικιακές ομάδες [1^η (60-69), 2^η (70-79), 3^η (80+)]. Προσδιορίστηκαν με την βοήθεια του αναλυτή AxSYM τα επίπεδα B12 (μικροσωματιδιακή ενζυμική ανάλυση / MEIA) σε 486 (Α+Γ) [198(Α), 288(Γ)], ΦΟ (εξέταση δέσμευσης ιόντων για τον ποσοτικό προσδιορισμό του) σε 501 (Α+Γ) [205(Α), 296(Γ)], tHcy (μέθοδος ανοσοφθορισμοπολωσιμετρίας) σε 389 (Α+Γ) [158(Α), 231(Γ)] και Ac-B12 (MEIA) σε 372 (Α+Γ) [145(Α), 227(Γ)]. Από τις λεπτομερείς περιγραφικές κατανομές εξήχθησαν οι τελικές συσχετίσεις, χρησιμοποιώντας το Anova test και το p-value για τον έλεγχο της στατιστικής σημαντικότητας (ΣΣ). **Αποτελέσματα:** Βρέθηκαν παρόμοια αποτελέσματα ανάμεσα στα 2 φύλα σε όλες τις ηλικιακές κατηγορίες με επίπεδο (ΣΣ) για όλες σχεδόν τις μεταβλητές που φθάνει το $p < 0.0001$, τα οποία αποτυπώνονται λεπτομερώς με πίνακες και γραφικά και με επεξεργασία των αποτελεσμάτων με το Anova test και με απομόνωση των προβληματικών τιμών, (κάτω και πάνω από το φυσιολογικά όρια για όλες τις μεταβλητές), ανά ηλικιακή ομάδα και φύλο. **Συμπεράσματα:** Το πέρασμα της ηλικίας επηρεάζει τα αποτελέσματα για τους άντρες και τις γυναίκες σε επίπεδο ΣΣ $p = 0.015$ και $p = 0.0021$ αντίστοιχα. Η επεξεργασία έδειξε ότι υπάρχει ΣΣ συσχέτιση των αποτελεσμάτων των μεταβλητών μεταξύ ΦΟ με B12, ΦΟ με Ac-B12, tHcy με B12 και tHcy με Ac-B12.

ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΟ ΠΡΟΦΙΛ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΗΜΙΑΣΤΙΚΗΣ ΠΕΡΙΟΧΗΣ, ΣΤΗΝ ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΕΛΛΑΔΑ. ΜΙΑ ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Εισαγωγή: Η ποσοτική εκτίμηση των θυρεοειδικών ορμονών αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο στα χέρια των κλινικών γιατρών, για διαφοροδιαγνωστικούς λόγους. Ο υποθυρεοειδισμός θεωρείται παθολογική κατάσταση που έχει ισχυρές αθηρογενετικές δράσεις και συχνή εμφάνιση εμφράγματος του μυοκαρδίου σε συνδυασμό ή όχι με άλλους παράγοντες. Ο υπερθυρεοειδισμός μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του αριθμού των αιμοπεταλίων και σε ενδοθηλιακές διαταραχές και να επηρεάσει την πηκτική διαδικασία. **Σκοπός:** Η εργαστηριακή διερεύνηση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών, T3, T4 και TSH σε ηλικιωμένα άτομα > 60 ετών, μιας γεωγραφικά οριοθετημένης περιοχής στην Κεντρική Ελλάδα και ο προσδιορισμός της συχνότητας διαταραχών υποθυρεοειδισμού ή υπερθυρεοειδισμού, προκειμένου μελλοντικά να συσχετισθούν με παράγοντες αυξημένου κινδύνου για να είναι εφικτή η θεραπευτική παρέμβαση σε δεύτερη φάση. **Μέθοδος-Υλικό:** Ελέγχθηκαν οι φυγοκεντρημένοι οροί 511 ηλικιωμένων ατόμων άνω των 60 ετών [300 (59%) γυναίκες (Γ) και 211 (41%) Άνδρες (Α)] μιας περιγεγραμμένης περιοχής στην Κεντρική Ελλάδα που αφορούσε πληθυσμιακό δείγμα > 50% των εγγεγραμμένων δημοτών/κατοίκων της περιοχής το οποίο κατηγοριοποιήθηκε σε τρεις ομάδες [1^η: 60-69 ετών (Α=58, Γ=105), 2^η: 70-79 ετών (Α=95, Γ=131) και 3^η: 80+ ετών (Α=61, Γ=67)]. Οι μετρήσεις έγιναν με την μικροσωματιδιακή ανοσοενζυμική Ανάλυση (ΜΕΙΑ) για T3 και TSH και με εξέταση ανοσοφθορισμοπολωσιμετρία (FPIA) για τον ποσοτικό προσδιορισμό της T4 στον αναλυτή AxSYM του βιοχημικού εργαστηρίου μας. **Αποτελέσματα:** Καταγράφηκε η συχνότητα των ηλικιωμένων που παρουσίαζαν εργαστηριακά ευρήματα υπερθυρεοειδισμού (αυξημένα ή φυσιολογικά επίπεδα T3-T4 και μειωμένα επίπεδα TSH), καθώς επίσης και η συχνότητα αυτών που παρουσίαζαν υποθυρεοειδισμό (μειωμένα ή φυσιολογικά επίπεδα T3-T4 και αυξημένα επίπεδα TSH). Δεν ελήφθη υπόψη το γεγονός αν κάποιος έπαιρνε ή όχι θεραπεία για δυσλειτουργία θυρεοειδή, σε αυτή τη μελέτη. Διαταραχές θυρεοειδικών ορμονών παρουσίαζε το 2.7% του συνολικού δείγματος. Υπερθυρεοειδισμό παρουσίαζαν 11 άτομα (2.1%) από το σύνολο (Α=2.4%, Γ=2%), ενώ υποθυρεοειδισμό παρουσίαζαν μόνο 4 άτομα (0.8%) από το σύνολο (Α=1.5%, Γ=0%). Αναλυτικότερα ανά κατηγορία η συχνότητα του υπερθυρεοειδισμού ήταν [1^η: (Α=0.00%, Γ=0.33%), 2^η: (Α=1.9%, Γ=1.67%) 3^η: (Α=0.47%, Γ=0.00%)] και του υποθυρεοειδισμού ήταν [1^η: (Α=0.00%, Γ=0.00%), 2^η: (Α=1.42%, Γ=0.00%) και 3^η: (Α=0.00%, Γ=0.00%)]. **Συμπεράσματα:** Το θυρεοειδικό προφίλ στο γενικό πληθυσμό της περιοχής σε σχέση με άλλες μελετηθείσες περιοχές, παρουσιάζει σε μικρό μόνο βαθμό διαταραχές όσον αφορά την ενδοκρινική λειτουργία του θυρεοειδούς, κυρίως υπερθυρεοειδισμού και δη στους άνδρες, γεγονός το οποίο αντικατοπτρίζει την ικανοποιητική θεραπευτική ρύθμιση που έχει ο πληθυσμός, ο οποίος στενά παρακολουθείται όσον αφορά την υγεία του από ειδικούς ιατρούς και το καλά στελεχωμένο Κέντρο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας όλης της ευρύτερης Υγειονομικής Περιοχής μελέτης.

Βιβλιογραφία

1. Mark P.J Vanderpump, W.M.G.T., *Thyroid Disease*, in *The facts* 2008, Oxford University Press: New York.
2. Sperling, M., *Pediatric Endocrinology*, 2008, Saunders Elsevier. p. 232.
3. Θαλασσινός, Ν., in *Βασικές Αρχές Ενδοκρινολογίας Διαβήτη και Μεταβολισμού* 2006: Αθήνα.
4. Douyon, L. and D.E. Schteingart, *Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion*. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2002. **31**(1): p. 173-89.
5. Charles G.D. Brook, N.J.M., in *Βασική Ενδοκρινολογία* 2004, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε.: Αθήνα. p. 81-101.
6. Bernal, J. and J. Nunez, *Thyroid hormones and brain development*. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 1995. **133**(4): p. 390-8.
7. Wiersinga, W.M., *Thyroid hormone replacement therapy*. *Hormone research*, 2001. **56 Suppl 1**: p. 74-81.
8. Timiras, D.P.S. *Thyroid Function*. *Physiology of Human Growth and Development* [cited 2011 May 14th]; Available from: <http://mcb.berkeley.edu/courses/mcb135e/thyroid.html>.
9. Μπατρίνος, Μ., in *Σύγχρονη Ενδοκρινολογία για τον Γενικό Γιατρό* 2007, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης: Αθήνα. p. 101-183.
10. Smith, J.L., *On some Effects of Thyroidectomy in Animals*. *J Physiol*, 1894. **16**(5-6): p. 378-409.
11. Zhang, L., et al., *Stimulatory effects of thyroid hormone on brain angiogenesis in vivo and in vitro*. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 2010. **30**(2): p. 323-35.

12. Shomon, M. *When Patients Won't Take Their Thyroid Medication*. 2008 April 30th, 2008 March 7th]; Available from: <http://thyroid.about.com/od/thyroiddrugtreatments/a/refusingmeds.htm>.
13. Stoll, S.J., et al., *Thyroid hormone replacement after thyroid lobectomy*. *Surgery*, 2009. **146**(4): p. 554-8; discussion 558-60.
14. Verhaert, N., et al., *Levothyroxine replacement therapy after thyroid surgery*. *B-ENT*, 2006. **2**(3): p. 129-33.
15. Oner, F.A., et al., *Evaluation of the effect of L-thyroxin therapy on cardiac functions by using novel tissue Doppler-derived indices in patients with subclinical hypothyroidism*. *Acta cardiologica*, 2011. **66**(1): p. 47-55.
16. Palmieri, E.A., et al., *Subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk: a reason to treat?* *Treatments in endocrinology*, 2004. **3**(4): p. 233-44.
17. Fazio, S., et al., *Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system*. *Recent progress in hormone research*, 2004. **59**: p. 31-50.
18. Johnson, K.M. and S.C. Lema, *Tissue-specific thyroid hormone regulation of gene transcripts encoding iodothyronine deiodinases and thyroid hormone receptors in striped parrotfish (*Scarus iseri*)*. *General and comparative endocrinology*, 2011.
19. Ciobanu, L. and D.L. Dumitrascu, *Gastrointestinal motility disorders in endocrine diseases*. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej*, 2011. **121**(4): p. 129-36.
20. Van Vliet, G. and S.D. Grosse, *The continuing health burden of congenital hypothyroidism in the era of neonatal screening*. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2011. **96**(6): p. 1671-3.
21. Ilyes, I., *[Current questions of thyroid diseases in childhood]*. *Orvosi hetilap*, 2011. **152**(16): p. 617-27.
22. Farahati, J., et al., *Characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents with respect to age, gender, and histology*. *Cancer*, 1997. **80**(11): p. 2156-62.
23. Reina Yao, C.G.C., Scott S Strugnell, Sabrina Gill, Sam M Wiseman, *Gender Differences in Thyroid Cancer*. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2011. **6**(2): p. 215-243.
24. Bunevicius R, K.G., Zalinkevicius R, Prange AJ Jr., *Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism*. *N Engl J Med*, 1999(340(6)): p. 424-9.

25. Hennemann, G., et al., *Thyroxine plus low-dose, slow-release triiodothyronine replacement in hypothyroidism: proof of principle*. Thyroid : official journal of the American Thyroid Association, 2004. **14**(4): p. 271-5.
26. Siegmund, W., et al., *Replacement therapy with levothyroxine plus triiodothyronine (bioavailable molar ratio 14 : 1) is not superior to thyroxine alone to improve well-being and cognitive performance in hypothyroidism*. Clinical endocrinology, 2004. **60**(6): p. 750-7.
27. Martens, J.H., et al., *Microbial production of vitamin B12*. Applied microbiology and biotechnology, 2002. **58**(3): p. 275-85.
28. Karlson P, D.D., Koolman J, in *Βιοχημεία*1998, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας: Αθήνα. p. 426-7.
29. Marshall, W., in *Κλινική Βιοχημεία*1998, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας: Αθήνα. p. 397-8.
30. Banerjee, R. and S.W. Ragsdale, *The many faces of vitamin B12: catalysis by cobalamin-dependent enzymes*. Annual review of biochemistry, 2003. **72**: p. 209-47.
31. Klee, G.G., *Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate*. Clinical chemistry, 2000. **46**(8 Pt 2): p. 1277-83.
32. Vogiatzoglou, A., et al., *Vitamin B12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly*. Neurology, 2008. **71**(11): p. 826-32.
33. Louwman, M.W., et al., *Signs of impaired cognitive function in adolescents with marginal cobalamin status*. The American journal of clinical nutrition, 2000. **72**(3): p. 762-9.
34. Διονυσίου-Αστερίου, Α.Γ., in *Μεταβολικά Διαγράμματα II*2004, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης: Αθήνα. p. 138.
35. Schnyder, G., et al., *Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels*. The New England journal of medicine, 2001. **345**(22): p. 1593-600.
36. Olsen, A., et al., *Dietary intake of the water-soluble vitamins B1, B2, B6, B12 and C in 10 countries in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*. European journal of clinical nutrition, 2009. **63 Suppl 4**: p. S122-49.

37. Allen, L.H., *Bioavailability of vitamin B12*. International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition, 2010. **80**(4-5): p. 330-5.
38. Lindgren, A., et al., *Holotranscobalamin - a sensitive marker of cobalamin malabsorption*. European journal of clinical investigation, 1999. **29**(4): p. 321-9.
39. Carethers, M., *Diagnosing vitamin B12 deficiency, a common geriatric disorder*. Geriatrics, 1988. **43**(3): p. 89-94, 105-7, 111-2.
40. Oakley, G.P., Jr., *Oral synthetic folic acid and vitamin B12 supplements work--if one consumes them*. Nutrition reviews, 2004. **62**(6 Pt 2): p. S22-6; discussion S27-8.
41. Pennypacker, L.C., et al., *High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients*. Journal of the American Geriatrics Society, 1992. **40**(12): p. 1197-204.
42. Cuskelly, G.J., K.M. Mooney, and I.S. Young, *Folate and vitamin B12: friendly or enemy nutrients for the elderly*. The Proceedings of the Nutrition Society, 2007. **66**(4): p. 548-58.
43. Dahele, A. and S. Ghosh, *Vitamin B12 deficiency in untreated celiac disease*. The American journal of gastroenterology, 2001. **96**(3): p. 745-50.
44. Heap, B.J. and J.D. Mumford, *Chronic giardiasis with vitamin B12 and folate deficiency presenting with psychiatric symptoms*. Journal of the Royal Army Medical Corps, 1989. **135**(1): p. 25-6.
45. Allen, L.H., *Causes of vitamin B12 and folate deficiency*. Food and nutrition bulletin, 2008. **29**(2 Suppl): p. S20-34; discussion S35-7.
46. Bottiglieri, T., et al., *Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression*. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry, 2000. **69**(2): p. 228-32.
47. Kaptan, K., et al., *Helicobacter pylori--is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency?* Archives of internal medicine, 2000. **160**(9): p. 1349-53.
48. Carmel, R., *Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II*. The American journal of clinical nutrition, 2011.

49. Obeid, R. and W. Herrmann, *Holotranscobalamin in laboratory diagnosis of cobalamin deficiency compared to total cobalamin and methylmalonic acid*. Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC, 2007. **45**(12): p. 1746-50.
50. Brady, J., et al., *Active B12: a rapid, automated assay for holotranscobalamin on the Abbott AxSYM analyzer*. Clinical chemistry, 2008. **54**(3): p. 567-73.
51. Herrmann, W., et al., *Vitamin B-12 status, particularly holotranscobalamin II and methylmalonic acid concentrations, and hyperhomocysteinemia in vegetarians*. The American journal of clinical nutrition, 2003. **78**(1): p. 131-6.
52. Hvas, A.M. and E. Nexø, *Holotranscobalamin as a predictor of vitamin B12 status*. Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC, 2003. **41**(11): p. 1489-92.
53. Miller, J.W., et al., *Measurement of total vitamin B12 and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B12 deficiency*. Clinical chemistry, 2006. **52**(2): p. 278-85.
54. Murakami, K., et al., *Dietary intake of folate, vitamin B6, vitamin B12 and riboflavin and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan*. The British journal of nutrition, 2010. **104**(5): p. 757-64.
55. Allen, L.H., *How common is vitamin B-12 deficiency?* Am J Clin Nutr, 2009. **2009 Feb**;89(2):: p. 693S-6S.
56. Booth, G.L. and E.E. Wang, *Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. The Canadian Task Force on Preventive Health Care*. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 2000. **163**(1): p. 21-9.
57. Hooshmand, B., et al., *Homocysteine and holotranscobalamin and the risk of Alzheimer disease: a longitudinal study*. Neurology, 2010. **75**(16): p. 1408-14.
58. Verbanck, P.M. and O. Le Bon, *Changing psychiatric symptoms in a patient with vitamin B12 deficiency*. The Journal of clinical psychiatry, 1991. **52**(4): p. 182-3.
59. Snow, C.F., *Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician*. Archives of internal medicine, 1999. **159**(12): p. 1289-98.

60. Hyndman, M.E., et al., *Vitamin B12 decreases, but does not normalize, homocysteine and methylmalonic acid in end-stage renal disease: a link with glycine metabolism and possible explanation of hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease*. *Metabolism: clinical and experimental*, 2003. **52**(2): p. 168-72.
61. Mangiarotti, G., et al., *Hypervitaminosis B12 in maintenance hemodialysis patients receiving massive supplementation of vitamin B12*. *The International journal of artificial organs*, 1986. **9**(6): p. 417-20.
62. Ermens, A.A., L.T. Vlasveld, and J. Lindemans, *Significance of elevated cobalamin (vitamin B12) levels in blood*. *Clinical biochemistry*, 2003. **36**(8): p. 585-90.
63. Karlson P, D.D., Koolman J, in *Βιοχημεία* 1998, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας: Αθήνα. p. 103,424.
64. Goh, Y.I. and G. Koren, *Folic acid in pregnancy and fetal outcomes*. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 2008. **28**(1): p. 3-13.
65. Scott, J.M., *Folate and vitamin B12*. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 1999. **58**(2): p. 441-8.
66. Bailey, S.W. and J.E. Ayling, *The extremely slow and variable activity of dihydrofolate reductase in human liver and its implications for high folic acid intake*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009. **106**(36): p. 15424-9.
67. Oe, H., M. Kohashi, and K. Iwai, *Radioassay of the folate-hydrolyzing enzyme activity, and the distribution of the enzyme in biological cells and tissues*. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 1983. **29**(5): p. 523-31.
68. Kim, N.K., et al., *Hyperhomocysteinemia as an independent risk factor for silent brain infarction*. *Neurology*, 2003. **61**(11): p. 1595-9.
69. Deloughery, T.G., et al., *Common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. Correlation with homocysteine metabolism and late-onset vascular disease*. *Circulation*, 1996. **94**(12): p. 3074-8.
70. Hazra, A., et al., *Genome-wide significant predictors of metabolites in the one-carbon metabolism pathway*. *Human molecular genetics*, 2009. **18**(23): p. 4677-87.

71. Gentili, A. *Folic Acid Deficiency*. 2009 March 22th 2011]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/200184-overview>.
72. Fritz, K. and I. Elmadfa, *Quality of nutrition of elderly with different degrees of dependency: elderly living in private homes*. *Annals of nutrition & metabolism*, 2008. **52 Suppl 1**: p. 47-50.
73. Watanabe, T., et al., *Dietary intake of seven B vitamins based on a total diet study in Japan*. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 2010. **56**(5): p. 279-86.
74. Akanji, A.O., L. Thalib, and A.N. Al-Isa, *Folate, vitamin B(12) and total homocysteine levels in Arab adolescent subjects: Reference ranges and potential determinants*. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*, 2010.
75. Smith, A.D., Y.I. Kim, and H. Refsum, *Is folic acid good for everyone?* *The American journal of clinical nutrition*, 2008. **87**(3): p. 517-33.
76. Raniolo, E., et al., *Evaluation of a commercial radioassay for the simultaneous estimation of vitamin B12 and folate, with subsequent derivation of the normal reference range*. *Journal of clinical pathology*, 1984. **37**(12): p. 1327-35.
77. ΕΟΦ, *Εθνικό Συνταγολόγιο*, 2007, Εκδόσεις ΚΟΡΥΦΗ Α.Ε.: Αθήνα.
78. Linnebank, M., et al., *Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels*. *Annals of neurology*, 2011. **69**(2): p. 352-9.
79. Ericson, U., et al., *High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmo Diet and Cancer cohort*. *The American journal of clinical nutrition*, 2007. **86**(2): p. 434-43.
80. Larsson, S.C., et al., *Folate intake and pancreatic cancer incidence: a prospective study of Swedish women and men*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2006. **98**(6): p. 407-13.
81. Stevens, V.L., et al., *Folate nutrition and prostate cancer incidence in a large cohort of US men*. *American journal of epidemiology*, 2006. **163**(11): p. 989-96.
82. Ebbing, M., et al., *Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12*. *JAMA : the journal of the American Medical Association*, 2009. **302**(19): p. 2119-26.
83. Figueiredo, J.C., et al., *Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2009. **101**(6): p. 432-5.

84. Wagner, C. and Z. Luka, *Sarcosine, folate metabolism and prostate cancer--is there a link?* The Journal of urology, 2011. **185**(2): p. 385-6.
85. Finkelstein, J.D., *Methionine metabolism in mammals*. The Journal of nutritional biochemistry, 1990. **1**(5): p. 228-37.
86. McCully, K.S., *Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis*. The American journal of pathology, 1969. **56**(1): p. 111-28.
87. McCully, K.S., *Homocystinuria, arteriosclerosis, methylmalonic aciduria, and methyltransferase deficiency: a key case revisited*. Nutrition reviews, 1992. **50**(1): p. 7-12.
88. Luhmann, D., S. Schramm, and H. Raspe, *The role of Homocysteine as a predictor for coronary heart disease*. GMS health technology assessment, 2007. **3**: p. Doc11.
89. Kullo, I.J., et al., *Association of plasma homocysteine with coronary artery calcification in different categories of coronary heart disease risk*. Mayo Clinic proceedings. Mayo Clinic, 2006. **81**(2): p. 177-82.
90. Marti-Carvajal, A.J., et al., *Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events*. Cochrane database of systematic reviews, 2009(4): p. CD006612.
91. Group, V.T.S., *B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial*. Lancet neurology, 2010. **9**(9): p. 855-65.
92. Tisman, G., et al., *Measurement of red blood cell-vitamin B12: a study of the correlation between intracellular B12 content and concentrations of plasma holotranscobalamin II*. American journal of hematology, 1993. **43**(3): p. 226-9.
93. Kaul, S., A.A. Zadeh, and P.K. Shah, *Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular disease: not validated*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. **48**(5): p. 914-23.
94. Seshadri, S., *Elevated plasma homocysteine levels: risk factor or risk marker for the development of dementia and Alzheimer's disease?* Journal of Alzheimer's disease : JAD, 2006. **9**(4): p. 393-8.

95. Papandreou, D., et al., *Reference range of total serum homocysteine level and dietary indexes in healthy Greek schoolchildren aged 6-15 years*. The British journal of nutrition, 2006. **96**(4): p. 719-24.
96. Saposnik, G., et al., *Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial*. Stroke; a journal of cerebral circulation, 2009. **40**(4): p. 1365-72.
97. Bibi, S., et al., *Hyperhomocysteinaemia, vascular related pregnancy complications and the response to vitamin supplementation in pregnant women of Pakistan*. JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association, 2010. **60**(9): p. 741-5.
98. Lonn, E., et al., *Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease*. The New England journal of medicine, 2006. **354**(15): p. 1567-77.
99. Group, V.T., *The VITATOPS (Vitamins to Prevent Stroke) Trial: rationale and design of an international, large, simple, randomised trial of homocysteine-lowering multivitamin therapy in patients with recent transient ischaemic attack or stroke*. Cerebrovascular diseases, 2002. **13**(2): p. 120-6.
100. Mann, N.J., et al., *The effect of diet on plasma homocysteine concentrations in healthy male subjects*. European journal of clinical nutrition, 1999. **53**(11): p. 895-9.
101. Krajcovicova-Kudlackova, M., et al., *Homocysteine levels in vegetarians versus omnivores*. Annals of nutrition & metabolism, 2000. **44**(3): p. 135-8.
102. Stam, F., et al., *Effect of folic acid on methionine and homocysteine metabolism in end-stage renal disease*. Kidney international, 2005. **67**(1): p. 259-64.
103. van Guldener, C. and C.D. Stehouwer, *Homocysteine metabolism in renal disease*. Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC, 2003. **41**(11): p. 1412-7.
104. Tremblay, R., et al., *Hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: effects of 12-month supplementation with hydrosoluble vitamins*. Kidney international, 2000. **58**(2): p. 851-8.
105. Murphy, M.M., et al., *The pregnancy-related decrease in fasting plasma homocysteine is not explained by folic acid supplementation, hemodilution, or a decrease in albumin in a longitudinal study*. The American journal of clinical nutrition, 2002. **76**(3): p. 614-9.

106. Orzechowska-Pawilojc, A., et al., *Homocysteine, folate, and cobalamin levels in hyperthyroid women before and after treatment*. Endokrynologia Polska, 2009. **60**(6): p. 443-8.
107. Murphy, M.M. and J.D. Fernandez-Ballart, *Homocysteine in pregnancy*. Advances in clinical chemistry, 2011. **53**: p. 105-37.
108. Lucock, M.D., et al., *Risk of neural tube defect-affected pregnancy is associated with a block in maternal one-carbon metabolism at the level of N-5-methyltetrahydrofolate:homocysteine methyltransferase*. Biochemical and molecular medicine, 1997. **61**(1): p. 28-40.